

THESIS

MUNICH

1963

Über die Ultrastruktur
des Coriums

Heimo Duswald

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153513_0191

AUS DER DERMATOLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Komm. Direktor: Professor Dr. C.G. SCHIRREN

ÜBER DIE ULTRASTRUKTUR DES CORIUMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Heimo D u s w a l d
aus München

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Th. NASEMANN
Mitberichterstatter: Professor Dr. C. G. SCHIRREN
Dekan: Professor Dr. M. KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 11. 1966

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	5
a) Einleitung	5
b) Problemstellung	5
II. DIE MORPHOLOGIE DES CORIUMS	6
a) Entwicklung des Coriums	6
b) Lichtmikroskopische Morphologie	6
III. PRÄPARATIONSTECHNIK IN DER ELEKTRONEN- MIKROSKOPIE	15
IV. ULTRASTRUKTUR DES CORIUMS	17
a) Die Interzellulärsubstanz	17
) Die Kollagenfaser	17
β) Die Reticulumfaser	23
) Die elastische Faser	25
b) Differenzierung der Fasern des Coriums im Laufe des Lebens	27
c) Die Basalmembran	29
d) Fibroblasten und Fibrillogenese	31
e) Die Mastzellen	33
f) Musculi arrectores pilorum	34
V. DISKUSSION	36
a) Vergleich der Ergebnisse physikalisch-chemischer und elektronenmikroskopischer Strukturanalysen der Kollagenfibrille	36
b) Das Problem der Basalmembran	37
c) Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei einigen Bindegewbserkrankungen der Haut	39
VI. ZUSAMMENFASSUNG UND VERGLEICH DER LICHT- UND ELEKTRONENMIKROSKOPISCHEN BEFUNDE	42
VII. LITERATURVERZEICHNIS	45

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

a) Einleitung

Im Jahre 1938 legte H. RUSKA erstmals elektronenoptische Mikrophotos cytologischer Objekte vor und führte damit die Elektronenmikroskopie in die biologische Forschung ein. Bis dahin kam das Wissen über den Feinbau biologischer Strukturen aus der Lichtmikroskopie oder der Anwendung von Polarisationsoptik und Röntgendiffraktion. Das Lichtmikroskop hat ein Auflösungsvermögen von 200 - 150 m μ . Wollte man feinere Strukturen erforschen, so war man bis zur Entdeckung des Elektronenmikroskops auf die o. g. indirekten Methoden angewiesen, die nur von wenigen Biologen gehandhabt wurden. Die außerordentlich kurze Wellenlänge der Elektronenstrahlen ermöglicht eine förderliche Vergrößerung bis zu 200000-fach, was einem Auflösungsvermögen bis zu 1 m μ entspricht. Nun war es möglich, biologische Strukturen bis zu makromolekularen Größenordnungen direkt zu beobachten. Die enorme Erweiterung der Forschungsmöglichkeiten hatte eine Fülle neuer Ergebnisse in allen Bereichen der Biologie erbracht.

b) Problemstellung

Seit 1943 werden die Strukturen des Coriums elektronenoptisch untersucht. Diese Arbeit soll die Ergebnisse darlegen und den heutigen Stand der Forschung aufzeigen. Außerdem soll in einem Vergleich der licht- und elektronenoptischen Befunde deutlich gemacht werden, wie sehr die Elektronenmikroskopie unsere Kenntnisse über die Feinstruktur des Coriums erweitert hat.

II. DIE MORPHOLOGIE DES CORIUMS

a) Entwicklung des Coriums

Das Corium entwickelt sich aus der lateralen Lamelle der mesodermalen Urwirbel. Die anfänglich metamere Gliederung verschwindet unter Umwandlung des epithelialen Gewebes in Mesenchymzellen, die sich über die Ursegmentgrenzen hinweg zu einer zusammenhängenden Platte vereinigen. So entsteht eine einheitliche Lage eines zellreichen Mesenchyms, an dem Cutis und Subcutis noch nicht unterschieden werden können.

Durch Ausbildung interzellulärer Flüssigkeit rücken die Mesenchymzellen zu einem weitmaschigen Netz auseinander. Die ersten Kollagenfibrillen treten dann zwischen den Zellen im 3. Fetalmonat auf (FISCHEL, zit. nach HORSTMANN 1957). Die elastischen Fasern der Haut sind erstmalig im 7. bis 8. Monat nachweisbar. Stratum papillare und reticulare werden erst gegen Ende der Schwangerschaft unterscheidbar. Im Stratum papillare ziehen die Bindegewebsfasern zum größten Teil senkrecht zur Oberfläche. Zwischen diesen beiden Schichten des Coriums wird an manchen Stellen wie an der Handfläche und Fußsohle im Laufe des 1. und 2. Jahres der postnatalen Entwicklung ein Stratum subpapillare unterscheidbar.

Die Verbindung zwischen Epidermis und Cutis entsteht nach STEINER (zit. nach HORSTMANN 1957) durch Verflechtung von Bindegewebsfasern, die von Mesodermzellen unter dem Epithel gebildet werden. STEINER sieht bei Embryonen von 13,5 cm Scheitelsteißlänge erstmals Anzeichen dieses Faserfilzes, dessen Entwicklung mit derjenigen der Bindegewebsfasern parallel läuft.

Unter dem Corium entwickelt sich in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft ein lockeres Gewebe, in das mehr und mehr Fett eingelagert wird.

b) Lichtmikroskopische Morphologie des Coriums

Das Corium oder die Lederhaut stellt ein dichtes Geflecht aus kollagenen, elastischen und argyrophilen Fasern dar, das der Haut die Festigkeit und Elastizität verleiht. Sie ist je nach dem Grad der mechanischen Beanspruchung zwischen 0,3 und 2,4 mm dick und läßt schon bei geringer lichtmikroskopischer Vergrößerung charakteristische Schichten unterscheiden: das Stratum papillare oder den Papillarkörper, Stratum subpapillare und Stratum fibrosum oder reticulare.

Die Grenze zwischen Epidermis und Cutis wird durch ein kompliziertes Leisten- und Furchensystem gebildet, welchem die Epidermisleisten und Falten und die zwischen ihnen liegenden, im Vertikalschnitt den Papillen entsprechenden Cutisleisten die Hauptgestaltung verleihen. Die formale Ausbildung des Papillar-

körpers, das ist die Summe aller in einem Areal vorkommenden Bindegewebspapillen und -leisten, läßt sich am besten am Macerationspräparat beobachten. Schon BLASCHKO (zit. nach HORSTMANN 1957) hat auf regionale Unterschiede in der Ausbildung des Papillarkörpers hingewiesen. Er unterscheidet vier Typen:

1. Fehlen von Leisten und Papillen:
Stirn, Raphe perinei, Teile der Scrotalhaut,
Achselhöhle.
2. Streifenförmige, flache Leisten, die parallel
ziehen und sich häufig gabeln:
Hals, Mons pubis.
3. Halbgeschlossene Netze mit länglichen Maschen:
Rücken- und Bauchhaut.
4. Geschlossene Netze:
Kopf und Beugeseiten der Extremitäten.

Die haarlose Haut der Palma und Planta sowie des äußeren Gehörganges zeigen nach BLASCHKO Sonderformen, bei denen parallele Leisten die Grenzflächen beherrschen.

GREB (zit. nach HORSTMANN 1957) entwickelte ein neues Verfahren zur Darstellung des Papillarkörpers. Nach Säuremaceration färbte er die Coriumstücke nur ganz kurz an, so daß die Papillenspitzen intensiver als die Basen gefärbt waren. Er unterschied so fünf Hauptgruppen:

1. Kopfhaut:
Fehlen von Leisten und Papillen.
2. Haut der Extremitäten:
Reichlich kleine und schlanke Papillen.
3. Haut des Rumpfes:
Breite, niedrige, sockelartige Papillen.
4. Funktionell stark beanspruchte Haut über der Achillessehne, Knie-
scheibe, Ellenbogen und Gesäß:
Zahlreiche derbe hohe Papillen.
5. Handfläche und Fußsohle:
Zahlreiche mächtige, in Kämme gegliederte Papillen.

In letzter Zeit hat HORSTMANN (1952) das Grenzflächenrelief näher untersucht und festgestellt, daß die Papillen den Hautanhangsgebilden, so den Einmündungen der Haare und Schweißdrüsenausführungsgänge, in charakteristischer Weise

zugeordnet sind, so daß immer wiederkehrende Motive entstehen. Er betrachtet wie schon BLASCHKO die Epidermisunterfläche und gewinnt so ein Negativ des Papillarkörpers. HORSTMANN stellt drei Ornamente in den Vordergrund:

1. Die Kokarde:

die epidermalen Einsenkungen umlaufen bogenförmig den Haarkanal oder den Schweißdrüsengang.

2. Die Rosette:

Hier treten die konzentrischen Leisten gegenüber radiär auf das Haar zulaufenden zurück.

3. Das Zifferblatt:

konzentrische Anordnung der Schweißdrüsenausführungsgänge um ein Haar oder eine Haargruppe.

Auch HORSTMANN weist auf große regionale Unterschiede in der Ausbildung des Papillarkörpers hin. In Ergänzung dazu zeigt er, daß in narbig veränderter Haut Kokarden- und Rosettenmotive gänzlich fehlen. Statt dieser Ornamente bildet die Narbenepidermis parallele Leisten, die dem Zentrum der Störung radiär zulaufen.

Das Stratum papillare ist von verhältnismäßig zarten Bindegewebsfasern kollagener und elastischer Natur durchsetzt. Auch Silberfibrillen sind besonders als innerste Hülle von Nerven und feinen Gefäßen reichlich zu finden. Fettzellen fehlen fast immer. Die Blutgefäße im Stratum papillare sind fast ausschließlich Kapillaren. Ihnen schließen sich kurze Arteriolen an, die in den unter den Papillen liegenden subpapillären Plexus einmünden.

Das Stratum subpapillare, auf dem sich die Papillen erheben, wird wie das Stratum papillare aus einem lockeren Geflecht von Bindegewebsfasern gebildet. Nicht überall ist es gegen die eigentliche Lederhaut, das Stratum fibrosum, gut abgegrenzt. Das subpapilläre Gefäßnetz ist aber überall gut darstellbar. Stratum papillare und subpapillare enthalten mehr ungeformte Interzellularsubstanz als das Stratum fibrosum.

Das Stratum fibrosum stellt ein dichtes Fasergeflecht aus kollagenen, elastischen und argyrophilen Fasern dar und wird von glatten Muskelbündeln, den Musculi arrectores pilorum durchzogen. Die epithelialen Anhangsgebilde, Haare und Schweißdrüsen, werden von dem Bindegewebsgeflecht umspinnen und damit in die Textur der Lederhaut eingebaut, die außerdem Leitungsbahnen für Blut und Lymphe, Nerven und Sinnesorgane enthält. Wie in jedem lockeren Bindegewebe kommen neben Fibrozyten phagozytierende Elemente, Mast- und Plasmazellen vor.

Das Fasergeflecht des Stratum fibrosum ist nach Art eines dreidimensionalen Scherengitters angelegt, welches durch elastische Fasern in einer Ruhelage eingestellt ist. Regionale Unterschiede in ihrer Verteilung bedingen die wechselnde Dehnbarkeit der Haut (DICK 1951. zit. nach HORSTMANN 1961). Die Zugfestigkeit der Haut hängt von Gehalt und Textur der kollagenen Fasern ab.

Im Folgenden soll nun über die Ergebnisse der lichtmikroskopischen Erforschung der einzelnen Bauelemente des Coriums berichtet werden.

Den Hauptanteil am Fasergeflecht der Lederhaut stellt die Kollagenfaser. Im Stratum papillare sind die Kollagenfasern sehr zart und verlaufen netzförmig durcheinander, in den papillenreichen Teilen des Coriums stets der Spitze der Papillen zustrebend. Im Stratum reticulare findet man Kollagenbündel von 5 - 10 μ Dicke, die sich zu sekundären Bündeln bis zu 100 μ Dicke zusammenschließen können (SCHAFFER, zit. nach HOEPKE 1927). Sie verlaufen in verschiedenen Richtungen des Raumes anscheinend ganz regellos und sind oft nach Art von Haarlocken wellenförmig angeordnet.

Die Substanz der Fasern ist farblos, blaß und schwach lichtbrechend. Sie erscheint stets mehr oder weniger deutlich längsgestreift; an Querschnitten fixierter oder auch gefrorener bzw. getrockneter Fasern ist sie feinkörnig. Schon lichtmikroskopisch stellt sich die Kollagenfaser also nicht homogen dar; SCHAFFER fand, daß sie aus äußerst dünnen, feinsten, glatten parallelgeordneten kollagenen Fäserchen oder primitiven Fibrillen besteht. Diese sollen durch eine besondere Kittsubstanz zusammengehalten werden. Die Dicke der "primitiven Fibrillen" ist sehr gleichmäßig; sie beträgt 0,3 bis 0,5 μ . Die Substanz der Fibrillen stellt sich im Lichtmikroskop homogen dar. Sie verzweigen sich nicht. Wenn man die sie verbindende Kittsubstanz z. B. durch Mazeration in einer 1%igen Lösung von Osmiumsäure auflöst, gelingt es leicht, die Faser in ihre Bestandteile, die "primitiven Fibrillen" aufzusplintern und so klar im Mikroskop zur Darstellung zu bringen. Nach Einwirkung verdünnter Essigsäure quellen die Fibrillen auf, werden dicker und verkürzen sich. Die Schwellung ist aber nicht gleichmäßig; bauchige Teile wechseln mit queren oder schrägen glänzenden Einschnürungen ab. Man diskutierte auf Grund dieser Erscheinungen ein Häutchen von Kittsubstanz an der Oberfläche der Faser, das beim Quellen der Fibrillen an verschiedenen Stellen reißt. Der mikroskopische Nachweis gelang aber nicht. Viele weitere physikalische Eigenschaften der Kollagenfibrillen wurden vor Einführung der Elektronenmikroskopie untersucht. Nach der oben beschriebenen Quellung löst sich die Kollagenfaser bei weiterem Kochen in Wasser oder verdünnter Säure auf und geht in Leim (lat. colla) über, was dem Kollagen seinen Namen gegeben hat. Typische histologische Farbreaktionen zeigt das Kollagen nicht. Im allgemeinen läßt es sich mit sauren Anilinfarben färben. Als eine der elektivsten Färbungen wird das Verfahren von MALLORY angesehen, wobei die Kollagenfaser mit Anilinblau eine grellblaue Färbung annimmt.

Im dunklen Feld des Polarisationsmikroskops erscheinen die Kollagenfibrillen hell, d. h. sie zeigen doppelte Lichtbrechung als optisch positiv einachsige Körper mit der optischen Achse in ihrer Längsrichtung. Nach Säurequellung verlieren die Kollagenfasern diese auch als Anisotropie bezeichnete Eigenschaft, sie werden im Polarisationsmikroskop unsichtbar.

Zwischen die kollagenen Bündel eingestreut liegen im Stratum papillare eine große Anzahl feinsten elastischen Fasern. In der Hauptmasse des Coriums laufen die elastischen Fasern in der gleichen Richtung wie die Kollagenbündel. Die lichtmikroskopische Darstellung der elastischen Faser stellt gewöhnlich kein besonderes Problem dar. Ungefärbte elastische Fasern sind im allgemeinen gelb, infolge starker Lichtbrechung erscheinen sie unter dem Mikroskop als glänzende Fäden. Ihre Dicke ist sehr unterschiedlich, sie schwankt zwischen weniger als 1μ und 10μ . Im Querschnitt erscheinen sie meist rund. Während die Kollagenfibrillen sich nicht verzweigen, sieht man die elastischen Fasern sich überall teilen und anastomosieren, so daß echte, die kollagenen Fasern umspinnende Netze entstehen. An den Knotenpunkten der Netze können plattenartige Verbreiterungen auftreten. Im Gegensatz zu den aus Fibrillen zusammengesetzten und daher im Lichtmikroskop längsgestreift erscheinenden Kollagenfasern sind die elastischen Fasern homogen, ohne Längsstreifung. LANSING, ROSENTHAL, ALEX, DEMPSY (1952) konnten jedoch zeigen, daß nach Elastasebehandlung auch im Lichtmikroskop eine innere Organisation der elastischen Faser zu sehen ist. 4 Fibrillen von je 1μ Durchmesser bilden 2 Paare von sich gegenseitig verflechtenden, in eine Matrix eingebetteten Fäden.

Die elastischen Fasern zeigen eine hohe reversible Dehnbarkeit (250%) im Gegensatz zur kollagenen Faser (5%). Im ungedehnten Zustand sind sie im Polarisationsmikroskop nicht darstellbar, gedehnte Fasern erweisen sich jedoch als positiv einachsig doppelbrechend. Den verschiedenen Reagenzien gegenüber ist die elastische Faser ziemlich widerstandsfähig, im Wasser löst sich das Elastin nur bei langem Kochen unter erhöhtem Druck. Schwache Säuren oder Alkalien greifen es auch in der Hitze kaum an. Es gibt eine Reihe elektiver Färbemethoden: van GIESONs Verfahren, Pikrinsäure-Säurefuchsinmischung, färbt Kollagen rot, elastische Gewebe gelb. Saure Lösungen von Orcein und Resorcinfuchsin geben eine besonders scharfe und elektive braune bzw. schwarzblaue Färbung der elastischen Gewebe auf hellem, kaum gefärbtem Grund.

Die dritte Art von Bindegewebsfasern, die man schon lichtmikroskopisch in der Lederhaut nachweisen konnte, sind die Gitterfasern oder argyrophilen Fasern. Den Namen "Gitterfaser" erwähnte erstmals OPPEL 1891 (zit. nach WAY, 1947) für eine besondere Formation des Bindegewebes, die KUPFER zwischen den Leberzellen entdeckte. MALL (zit. nach WAY, 1947) fand in vielen Organen solche Gitterfasernetze, die weder aus den bekannten "weißen Fasern", noch aus gelben elastischen Fasern, sondern aus einem dritten Typ von Stützsubstanz

bestehen. Es sind feine, verflochtene Fibrillen, die sauren und alkalischen Lösungen gegenüber resistenzfähiger sind als Kollagenfasern und nicht so leicht von Verdauungsfermenten angegriffen werden. Der Name "Retikulumfaser" wurde diesen Fasern gegeben, da auch die Fibrillen der Lymphknoten, die diesen Namen schon trugen, die o. g. Charakteristika zeigten. HOMMA 1922 (zit. nach HOEPKE 1927) fand dann erstmals Gitterfasern auch in der Haut. Sie sind wesentlich an der Verbindung zwischen Epidermis und Corium beteiligt, wo sie ein dichtes Fasergeflecht dünnster, sich verzweigender Fibrillen bilden. Außerdem findet man sie in der Wand der Schweißdrüsentubuli und der kleinen Arterien. Folgende histologische Charakteristika unterscheiden die Reticulumfaser von der Kollagenfaser: Sie stellt sich als feinste, im Lichtmikroskop gerade noch sichtbare homogene Einzelfaser dar, die netzartige Verzweigungen bildet. Da man eine Zusammensetzung aus Einzelfibrillen nicht nachweisen konnte, nahm man echte Verzweigungen an. Bei Silberimprägnation nach MARESCH, BIELSCHOWSKI erscheinen Reticulumfasern schwarz, Kollagenfasern gelbbraun, nach van GIESON gefärbt zeigt Reticulin keine oder nur geringe, Kollagen deutliche Fuchsinophilie, mit Mc MANUS PAS-Methode färbt sich Reticulin rot, Kollagen dagegen gibt negative PAS-Färbung. Die Reticulumfasern sind anisotrop, d. h. bei Betrachtung im Polarisationsmikroskop einachsig doppelbrechend, was wiederum auf eine strukturelle Verwandtschaft mit der Kollagenfaser schließen ließ.

Seit jeher richtete sich das Interesse zahlreicher Autoren besonders auf die Feinstruktur der Verbindung zwischen Epidermis und Corium. An verschiedenen Grenzen zwischen Epithel und Bindegewebe, wie z. B. an Glomerulumkapillaren und Nierentubuli sowie subendothelial bei Gefäßen, stellt sich bei Silberimprägnation eine kontinuierliche Membran dar; man gab ihr den Namen Basalmembran. Die Frage, ob Epidermis und Corium auch durch eine s. g. Basalmembran verbunden sind, ist mit Lichtmikroskop und histochemischen Methoden nicht einheitlich beantwortet worden. Deshalb seien hier die verschiedenen Ansichten kurz dargelegt:

HERXHEIMER (1916) beschreibt eine echte, doppelt konturierte Membran als $1/2 \mu$ dicke "Faser", die direkt unter den unteren Polen der basalen Zylinderzellschicht gelagert ist und an diese angeheftet erscheint. Manchmal vermitteln auch Protoplasmafasern die Anheftung an die Basalmembran. DUHRING (zit. nach OCHOA, SMITH, SWERDLOW, 1957) und KLEINE (zit. nach OCHOA e. a.) bestätigen ebenfalls eine blasse, dünne Membran unter den Basalzellen, die sie als Produkt der untersten Epidermisschicht ansahen. FRIEBOES (zit. nach OCHOA e. a.) leugnet die Gegenwart einer Basalmembran. Er forderte, Strukturen, die fälschlicherweise als Membranen gedeutet wurden, als "Verfilzungszone" der Fibrillen der obersten Coriumschichten anzusehen. Er glaubte, daß die Fasern zwischen Epidermis und Corium in dieser Zone wie Brücken kreuzen und durch diese gedrängten Überkreuzungen der Anschein einer Membran erweckt würde. Nach SZODORAY, (zit. nach OCHOA e. a.) besteht die Verbindungssubstanz aus drei Bestandteilen:

1. Subepidermale Gitterfasern, die rutenartig zur Hautoberfläche angeordnet sind und bis zu den Basalzellen reichen,
2. geißelartige Fortsätze, die vom unteren Pol der Basalzellen ausgehen und das Corium erreichen,
3. verzweigte, parallele horizontale Fasern, die vom Corium ausgehen und auch Fortsätze zu den Basalzellen senden.

Neue histochemische Methoden gaben dann auch der Lichtmikroskopie weitere Möglichkeiten der Strukturanalyse. Das von Mc MANUS 1946 angegebene Verfahren färbt Mucopolysaccharide unter Verwendung von Perjodsäure rot, Mit dieser PAS-Methode fanden GERSH u. CATCHPOLE, 1949 (zit. nach BRAUN-FALCO 1957) erstmals an Ratten- und Mäusehaut einen homogenen Grenzstreifen zwischen Epidermis und Corium; STOUGHTON u. WELLS (1950) wiesen diesen PAS-reaktiven Grenzstreifen auch an der Menschenhaut nach. ODLAND (1950) färbte mit MASSONs Trichrommixtur und ammoniakalischer Silbernitratlösung. Er fand, daß die meist niedrigen säulenförmigen Basalzellen mit fingerartig verzweigten Zytoplasmafortsätzen in das dermale Bindegewebe eintauchen. Direkt unterhalb der Basalzellen liegt ein verwickeltes Netz argyrophiler Gitterfasern, was kontinuierlich in darunterliegende Kollagenfasern übergeht. ODLAND konnte auch ein Eindringen feinsten argyrophiler Fasern in das Zytoplasma der Basalzellen beobachten, allerdings nie tiefer, als bis zur Grenze des an der Zellbasis liegenden Kerns. Diese Befunde bestätigt auch ALLEN, 1954 (zit. nach OCHOA e. a.), der ausdrücklich feststellt, daß bei Silberimprägnation keine Basalmembran oder membranöse Struktur zu sehen ist. Manchmal kann eine starke Ansammlung argyrophiler Pigmente im Stratum germinativum eine membranöse Struktur vortäuschen. WINKELMANN (1955) beschreibt auch das argyrophile Fasernetz aus Reticulumfibrillen, ebenso die PAS-reaktive Grenzmembran als zweiten Teil der Basalmembran. Darüberhinaus sollen aber auch elastische Fasern des papillären elastischen Plexus in die Verbindungsschicht einstrahlen. Sie seien deutlich mit anderen Färbemethoden darstellbar, würden aber bei der üblichen Versilberungstechnik immer mit in dieser Region vorkommenden Nervenfasern verwechselt; außerdem seien sie durch Elastase auflösbar. Nach BRAUN-FALCO (1954; 1957) stellt der subepidermale Grenzstreifen keine starre Membran dar, sondern ein Gitterfasernetz, das in eine Grundsubstanz gallertigen Charakters eingelagert ist. Den Übergang der zarten, aber deutlich PAS-positiven Reticulumfasern in Kollagenfasern ist an der zum Corium zunehmenden Dicke bei gleichzeitiger Abnahme der PAS-Reaktivität feststellbar. Schließlich hat COOPER (1956; 1958) mit MALLORYs Alcain-Blau ein zartes, kontinuierliches gefaltetes Band regelmäßiger Dicke unmittelbar unterhalb der Basalzellschicht gefunden und es als Basalmembran bezeichnet. Dünne elastische Fasern des dermalen elastischen Plexus strahlen in diese Membran ein und

verschmelzen mit ihr. Das Reticulinfasernetz liegt als unterbrochene Schicht unterschiedlicher Dicke um die Basalmembran und geht in Kollagen über.

Es stehen sich also im wesentlichen zwei Ansichten gegenüber:

- a) es gibt keine s. g. Basalmembran; die Verbindung Epidermis - Corium wird nur durch das Ineinandergreifen der Wurzelfüßchen der Basalzellen mit dem dicht-subepidermalen Retikulumfasernetz gewährleistet.
- b) es gibt neben dem Fasernetz noch einen zweiten, homogenen Anteil, der manchmal als Basalmembran, manchmal als Grundsubstanz, in die das Fasernetz eingebettet liegt, gedeutet wird. Auch hier muß die Elektronenmikroskopie weitere Aufschlüsse bringen.

Zwei zelluläre Bestandteile des Coriums, die elektronenoptisch näher untersucht wurden, sind die Fibrozyten und die Mastzellen. Fibrozyten sind platte Zellen mit sehr zartem Zytoplasma, das unregelmäßig begrenzt und nur schwach färbbar ist sowie im Inneren vereinzelt Körnchen und Vakuolen erkennen läßt. In der Gewebekultur zeigen sie Mitochondrien, die sich bewegen. Die Kerne sind platt, rundlich bis oval. In der Kantenansicht erscheinen die Zellen spindelförmig. Die Fibrozyten hängen zum Teil zusammen und können ein Synzytium bilden. Sie speichern Vitalfarbstoffe, die im Zelleib als fein verteilte Körnchen sichtbar werden.

Die Mastzellen sind kleinere, mehr abgerundete Zellen ohne lange Ausläufer. HELLSTRÖM u. HOLMGREN (1950), die die Mastzellen der menschlichen Haut genauer untersucht haben, stellen zwei getrennte Typen heraus: Typ I sind kleine polymorphe Zellen mit kleinem Kern, in dem das Netzwerk lichtmikroskopisch leicht zu sehen ist. Das Cytoplasma enthält eine feine Granulation, die oft eine deutliche Metachromasie zeigt. Dieser Typ findet sich direkt unterhalb des Epithels im Stratum papillare. Typ II sind Zellen mit mehr Cytoplasma und größeren Kernen. Sie enthalten eine unterschiedliche Anzahl größerer Granula. Manchmal füllen die metachromatischen Granula die ganze Zelle an, wobei sie den Kern dann fast völlig bedecken. Bei den granulaarmen Arten erscheint der Zellkern dagegen völlig frei. Diese Zellen liegen im Stratum fibrosum, meist um die großen Blutgefäße herum angeordnet. Während also in der Papillarschicht nur granulaarme Zellen vorkommen, findet man in der tiefen Coriumschicht Zellen mit unterschiedlichen Granulamengen. Mit zunehmendem Alter zeigen die Granula keine oder nur mehr geringe Metachromasie. Ihre Anzahl pro mm^2 nimmt von 7000 auf etwa 1000 im Alter von 70 - 80 Jahren ab.

HOLMGREN und WILANDER, 1937 und JORPERS, 1946 (zit. nach SYLVEN, 1951) haben in den großen Granula das metachromatische Heparinmaterial gefunden. SYLVEN (1950; 1951) hat in vergleichenden licht- und phasenkontrastmikroskopischen Untersuchungen folgende Cytoplasmastrukturen beschrieben:

- a) große sphärische Granula,
- b) diffus zerstreutes "intergranuläres" amorphes Cytoplasmamaterial und
- c) kleine Felder klarer Zwischenräume, d. h. Cytoplasma mit großer Lichtdurchlässigkeit.

Die großen Granula zeigen eine Variation in ihrer Größe ($0,3 - 1\mu$). In den intergranulären Substanzen kann wegen der geringen Auflösungskraft keine Struktur festgestellt werden. JULEN, SNELLMAN, SYLVEN, 1950 (zit. nach SYLVEN, 1951) fanden deutliche Metachromasie des amorphen intergranulären Materials, die im Kontrast zur deutlichen Basophilie der großen Granula stand. Dieser Befund ließ sie an der Lokalisation des metachromatischen Materials, wie sie von HOLMGREN u. WILANDER gefunden wurde, zweifeln.

Ein Großteil des Coriums wird von glatten Muskelbündeln, den *Musculi arrectores pilorum* durchzogen. Die an der oberen Grenze des Stratum fibrosum mit kleinsten elastischen Sehnen entspringenden Muskeln verlaufen grob angenähert in Richtung des Haarstriches schräg in die Tiefe und setzen am bindegewebigen Haarbalg an. Die Talgdrüsen werden meist umgangen, die großen aber auch durchzogen. Dadurch ist eine partielle Einwirkung auf die Talgausscheidung möglich - HESSE, 1876 (zit. nach HORSTMANN, 1961) bezeichnete die Muskeln auch als "Pressor sebi" -, doch fehlen die Muskeln an manchen Stellen, wo Talgdrüsen vorkommen. Wo elastische Fasern besonders entwickelt sind, wie im Gesicht, in der Kopfhaut und an den Streckseiten des Ellenbogens, kommen Züge glatter Muskulatur vor, die UNNA, 1883 (zit. nach HORSTMANN, 1961) als *Musculi cutis diagonales* bezeichnet hat.

III. PRÄPARATIONSTECHNIK IN DER ELEKTRONENMIKROSKOPIE

Die technischen Eigenschaften des Elektronenmikroskops bedingen eine von der normalen lichtmikroskopischen Präparationstechnik abweichende Behandlung der Objekte. Dabei sind es im wesentlichen drei Gründe, die eine besondere Vorbehandlung der Präparate erfordern (HAUG, 1959).

1. Das Objekt muß im Hochvakuum beobachtet werden, da die Elektronenstrahlen im Gegensatz zum sichtbaren Licht von jeder Materie, auch Luft, sofort unterbrochen werden. Folglich kann nur völlig entwässertes, also lebloses Material untersucht werden. Man entwässert hauptsächlich mit chemischen Mitteln wie Alkohol oder anderen mit Wasser mischbaren Medien wie Aceton, Dioxan, Tetrahydrofuran, Pyridin (MÜHLETHALER, 1960). Die Gefriertrocknung ist dagegen etwas in den Hintergrund getreten, da sich bei der langsamen Trocknung im Hochvakuum Eiskristalle bilden (Rekristallisationseffekt); die dadurch bedingten schwammähnlichen Strukturen der Objekte zerfallen beim Einbetten.
2. Die Durchdringungsfähigkeit der Elektronenstrahlen ist gering. Daher sind an Schnittdicke und Objektträger besondere Anforderungen gestellt. Will man im Elektronenmikroskop mehr als nur Umrisse sehen, braucht man Schnittdicken unter $0,2 \mu$. GESSLER u. Mitarbeiter (zit. nach GRAY, BLANK, RAKE 1952) erfanden ein "high speed" Mikrotom. NEUMAN, BORYSKO u. SWERDLOW (zit. nach GRAY e. a., 1952) verwendeten Wärmeexpansionsverfahren, um Schnitte dieser Dicke herzustellen. PEASE u. BAKER, 1948 (zit. nach PEASE 1952) modifizierten diese Weiterentwicklung des SPENCER' Standardmikrotoms. So können heute Schnittdicken bis zu $0,007 \mu$ hergestellt werden. Harte Einbettungsmedien sind aber eine Vorbedingung zur Herstellung solch dünner Schnitte. Man verwendet dazu polymerisiertes Methacrylat, Epon oder den Polyester Vestopan. PEASE, 1951 (zit. nach PEASE, 1952) gab für die Cutis wegen der besonders dichten Kollagenbündel eine dreifache Einbettung an: die Methode besteht zunächst in einer Einbettung in Nitrocellulose, gefolgt von einer Imprägnation von in Chloroform gelöstem Harz oder Kunstharz, schließlich Ersatz der Lösung durch heißes Wachs. Variieren der Konzentration des Harzes oder Kunstharzes erlaubt die Bestimmung der Härte des Blockes. Als Objektträger werden Kollodium oder Formvar, die auf feinen Metallnetzen aufgebracht werden, verwendet.
3. Der natürliche Objektkontrast reicht für Elektronenstrahlen meist nicht aus, es müssen kontrasterhöhende Maßnahmen durchgeführt werden. Diese Kontrasterhöhung wird durch Schrägbeschattung mit Schwermetalldämpfen erreicht. Fixation mit schwermetallhaltigen Fixationsmitteln wie Osmiumtetroxyd,

Phosphorwolframsäure oder Uranylacetat führen ebenso zu einer Zunahme der Massendicke der Objektteile, was gleichzeitig eine "Färbung" im elektronenmikroskopischen Sinn bedeutet.

Schrumpfungsvorgänge im Vakuum und die erhebliche Wärmeentwicklung, die durch Ionisation beim Auftreffen der Elektronenstrahlen auf die Objektteilchen hervorgerufen wird, bewirken zahlreiche Objektveränderungen, deren Untersuchung einen großen Raum in der Elektronenmikroskopie einnimmt (NASEMANN, 1952). Durch eine immer mehr verfeinerte Technik - man ist heute bei Anwendung aller Vorsichtsmaßnahmen nahe daran, ein Äquivalent der lebenden Zelle herzustellen (MÜHLETHALER, 1960) - und durch den Vergleich mit licht- und phasenkontrastmikroskopischen Bildern kann das große Auflösungsvermögen und die hohe Tiefenschärfe des Elektronenmikroskops immer weitere strukturelle Einzelheiten aufklären, die mit herkömmlichen Mikroskopen nicht zu beobachten wären.

IV. ULTRASTRUKTUR DES CORIUMS

a) Die Interzellulärsubstanz

α) Die Kollagenfaser

Die Kollagenfaser war eines der ersten Objekte, die elektronenmikroskopisch untersucht wurden. Hatte man bisher nur mit indirekten Methoden wie Polarisationsmikroskopie und Röntgendiffraktion einen komplizierteren Feinbau, als er im Lichtmikroskop zu sehen war, festgestellt, so war mit dem Elektronenmikroskop ein Instrument gegeben, das erstmals auch eine direkte Betrachtung des Aufbaus dieser Faser gestattete. Zudem war sie nicht nur als Hauptbestandteil des cutanen und subcutanen Bindegewebes, sondern auch aus Sehnen, Bändern und Fascien leicht zu gewinnen.

HALL, JAKUS u. SCHMITT (1942) veröffentlichten als erste einen kurzen Bericht über die submikroskopische Struktur der Kollagenfibrille. Sie untersuchten Kollagen aus verschiedenen Präparaten, aus der Rattenschwanzsehne, der Rinderschwanzsehne und aus menschlicher Haut. In all ihren elektronenoptischen Mikrophotos fanden sie eine charakteristische Querstreifung der Fibrillen. Die dunklen und hellen Bänder dieser Querstreifung durchziehen die ganze Breite der Faser senkrecht zur Längsachse. Der Abstand zwischen zwei gleichen Bändern ist unabhängig von der Faserbreite, bei einzelnen Fasern aber sehr unterschiedlich. Er schwankte zwischen 522 Å und 902 Å. Im selben Jahr veröffentlichte BAER (1942) die Ergebnisse seiner Röntgendiffraktionsuntersuchungen an luftgetrockneten Kollagenfasern. Es ergab sich eine Periodenlänge von 638 bis 648 Å, im Durchschnitt 640 Å.

HALL, JAKUS u. SCHMITT erklären die Größendifferenz ihrer Untersuchungen mit Objektveränderungen während der Präparation, bei der nach der bekannten Methode von NAGOTTE die kollagenen Fibrillen zunächst gelöst und dann wieder ausgefällt werden. Außerdem würden die mechanischen Eigenschaften durch Herauslösen einzelner Fibrillen aus kompakten Bündeln und durch Austrocknung im Hochvakuum wesentlich verändert.

WOLPERS (1943; 1944a) gab erstmals eine ausführliche Darstellung der elektronenmikroskopischen Struktur der Kollagenfaser. Er widerlegte frühere Vermutungen, wonach die Breite der feinsten, nicht mehr aufspaltbaren Fibrillen des kollagenen Gewebes, untereinander verglichen, einheitlich sind. Es gibt Gewebearten mit einheitlicher Breite der Elementarfibrillen und solche mit uneinheitlichem Querdurchmesser. Zum Beispiel fand er in der Hornhaut nahezu gleiche Fibrillen, die durchschnittlich 20 mμ breit waren, in dem begleitenden Bindegewebe der quergestreiften Skelettmuskulatur ebensolche von 30 mμ Durchmesser. Die in

Richtung der Faserachse nicht mehr aufspaltbaren Elementarfibrillen des cutanen Bindegewebes haben dagegen einen Querdurchmesser von 30 bis 100 m μ . Im Gegensatz zu HALL, JAKUS u. SCHMITT, die luftgetrocknete, unfixierte Präparate untersuchten, erzielte WOLPERS mit der Osmiumfixation eine deutliche Kontrasterhöhung, so daß er eine viel genauere Darstellung der allen Kollagenfibrillen eigenen Querstreifung geben konnte. Diese Quergliederung ist zwanzigmal feiner als die schon lichtoptisch sichtbare Querstreifung der Skelettmuskulatur und unterscheidet sich grundlegend von ihr. Bei niedriger elektronenoptischer Vergrößerung (10000fach) sieht die einzelne Kollagenfibrille etwa wie ein "Körnerfaden" der alten Histologen aus. In Richtung der Faserachse folgt einem breiten, schattendichten, dunklen Teil stets ein schmaler, strahlendurchlässiger, heller Teil. Der dunkle Teil wurde als D-Teil, der helle als H-Teil bezeichnet. Vergleicht man die D-Teile der gleichen Fibrille miteinander, so haben sie nahezu gleiche Größe, lediglich bei den schmalsten Fibrillen muß man Schwankungen feststellen. Das gleiche gilt für die H-Teile. Durch diese Unterschiede der D- und H-Teile sowie durch ihre rhythmische Folge in Richtung der Fibrillenachse wird die Außenkontur der breiten Fibrille bandwurmartig gegliedert. Bei schmäleren Fibrillen erinnert das Bild mehr an den Bau einer Wirbelsäule und bei den schmalsten sieht man tropfenkettenartige oder spindelreihenähnliche Bilder.

WOLPERS sah bei unfixierten Kollagenfibrillen den D-Teil gleichmäßig schattendicht, während er an osmiumfixierten Fibrillen drei Abschnitte unterscheiden konnte. In der Mitte des D-Teils findet sich stets ein heller Abschnitt, der in seiner Strahlendurchlässigkeit meist etwas dunkler, grauer als der H-Teil bleibt. Diesem benachbart sind zwei untereinander gleichmäßig schattendichte Abschnitte. Den strahlenddurchlässigeren Mittelabschnitt des D-Teils osmiumfixierter Fibrillen, der zwischen zwei schattendichten Abschnitten liegt, bezeichnete er als graues Zwischenstück oder γ -Stück. Da die dunklen schattenintensiven Abschnitte des D-Teils nach Osmiumfixation recht scharf gegen das hellere γ -Stück und die benachbarten H-Teile begrenzt sind, wirken sie scheibenartig. WOLPERS bezeichnete sie daher als δ -Scheiben. Einen Unterschied im Feinbau der beiden δ -Scheiben fand er nicht. Der D-Teil besteht also aus zwei gleichartigen δ -Scheiben, die durch das γ -Stück verbunden sind.

Im Bereich des H-Teils fand er nach Osmiumfixation einen weiteren, der δ -Scheibe parallel laufenden, sehr feinen schattendichten Abschnitt. Da dieser Befund aber nicht regelmäßig war, ging er nicht näher darauf ein.

WOLPERS untersuchte auch das Verhalten der verschiedenen dicken Fibrillen bei Dehnung. Bei der entspannten, breiten Fibrille ist der D-Teil in Richtung der Fibrillenachse stets länger als der H-Teil. Bei mäßiger Spannung gibt zunächst der H-Teil, gleichzeitig aber auch das γ -Stück des D-Teils dem Zug nach und verlängert sich. Während aber der H-Teil hier deutlich schmaler wird, ist eine meßbare Abnahme des Querdurchmessers im Bereich des γ -Stücks nicht feststell-

bar. Die stärkste Umwandlung erfahren die schmalsten Fibrillen. Der H-Teil wird länger und schmaler, schließlich reißt die Fibrille - stets im Bereich des H-Teils - durch. Der D-Teil wird unter steigender Zugkraft zunächst quaderförmig, dann tropfenförmig und schließlich spindelförmig. Die δ -Scheiben leisten der Zugwirkung gegenüber den stärksten Widerstand. Das γ -Stück gibt nur in gewissen Grenzen dem Zug nach, zerreißt aber nie und verschmälert sich nur wenig. Die δ -Scheiben haben sich selbst nach Zerreißung nur wenig verändert, sie sind parallel zur Achse gemessen nur etwas breiter geworden.

Die Abmessung der einzelnen Teile in ungedehntem Zustand ergibt nach WOLPERS folgende Werte: In Richtung der Fibrillenachse ist der D-Teil 30 - 60 $m\mu$ breit (häufigster Wert 45 $m\mu$), der H-Teil 15 - 50 $m\mu$ (häufigster Wert 30 $m\mu$). Die Ausdehnung einer Fibrillenperiode schwankt zwischen 45 und 110 $m\mu$ (häufigster Wert 75 $m\mu$). Die δ -Scheiben sind 11 bis 13 $m\mu$, das γ -Stück 8 bis 34 $m\mu$ breit.

SCHMITT, HALL, JAKUS (zit. nach GROSS u. SCHMITT, 1948) 1945 fanden nach Behandlung der Präparate mit PTA-(Phosphorwolframsäure) Lösung an Kollagen der Rattenschwanzsehne eine weitere Differenzierung der Querstreifung, sie konnten fünf Bänder in charakteristischer Lage und Dichte darstellen.

NUTTING u. BORASKY, 1948 (zit. nach GROSS u. SCHMITT, 1948) beobachteten dieselben intraperiodischen Strukturen an Kollagenfibrillen der menschlichen Cutis.

SCHMITT u. GROSS (zit. nach GROSS u. SCHMITT, 1948) zeigten an platinbeschatteten Fibrillen sechs Erhabenheiten, die genau mit den entsprechenden Positionen der PTA - gefärbten Fibrillenbänder übereinstimmten.

GROSS u. SCHMITT (1948) untersuchten Kollagen aus der Bauchhaut von gesunden Personen zwischen 1 und 89 Jahren, und zwar sowohl an PTA - gefärbten wie an metallbeschatteten Präparaten. Die Fibrillendicke schwankte zwischen 700 und 1400 $\text{\AA}$, sie betrug durchschnittlich 1000 $\text{\AA}$. Die Länge einer axialen Querstreifungsperiode wurde zwischen 500 und 800 $\text{\AA}$, meist mit 620 bis 660 gemessen. Die axiale intraperiodische Struktur zeigte sechs Bänder in ungleichmäßigem Abstand. Sie wurden mit a, b_1 und b_2 , c, d, und e bezeichnet. Das Band a ist das breiteste und dichteste der sechs Bänder und ist an einer Stelle lokalisiert, an der die Fibrille ausgebuchtet ist. Die angrenzenden b_1 und b_2 sind am schmalsten. Mit geringer Auflösung erscheinen sie als ein Band b, wie früher bei Rattensehnen schon beobachtet wurde (SCHMITT, 1945 zit. nach GROSS u. SCHMITT, 1948).

Das d-Band ist charakterisiert durch seine relativ hohe Dichte, im Verhältnis zu den angrenzenden Regionen. Das c-Band ist nicht scharf getrennt, das Band e meist sehr diffus und von relativ geringer Dichte.

An beschatteten menschlichen Hautfibrillen konnten GROSS u. SCHMITT eine feine longitudinale, filamentöse Struktur zeigen. Die Filamente verlaufen vorwiegend in Längsrichtung und sind häufig durch mehrere Perioden zu verfolgen. Wenn sie durch die Querbänder hindurchlaufen, haben sie oft knötchenförmiges Aussehen.

WOLPERS (1950) hat Strukturveränderungen der Querstreifung nach Einwirkung von Säure und Erhitzung beschrieben. Es kam zu Vereinfachung oder Verfeinerung des Normalbildes. Eine Vereinfachung tritt als reversibles Zwischenstadium bei der Säurequellung auf. Es kommt zu einer Verdickung der Faser um 200 bis 300 %, bei einer Verkürzung der Gesamtperiode um 30 %. Eine Trennung des D-Teils in die δ' -Scheiben und das γ -Stück ist nicht mehr möglich, er stellt sich einheitlich dar. Zu einer Verfeinerung - WOLPERS nennt es Lamellierung - kommt es einmal bei Erwärmung osmiumfixierter Fibrillen; die δ' -Scheiben sind in vier Lamellen gespalten (= Vierlamellenstadium); zum anderen nach Säurequellung formolfixierter Fibrillen; die δ' -Scheiben sind in fünf Lamellen gespalten (= Fünflamellenstadium). Dieser Strukturwandel ist nach WOLPERS mit einfach längsparallel hintereinanderliegenden Polypeptidketten nicht zu erklären.

BAHR (1951a) stellt in den Ergebnissen seiner Untersuchungen der Kollagenfaser aus Sehnen und Haut fest, daß die Fibrillen der Hautfaser eine ziemlich gleichbleibende Dicke von etwa 1000 Å haben. Alle Fibrillen zeigten die Querstreifungsperiode von 640 Å. Die Feinstruktur stimmte mit der von WOLPERS beschriebenen völlig überein, auch das bei WOLPERS nicht konstante Band im H-Teil beschreibt BAHN. An rekonstruierten Kollagenfibrillen konnten mit dem SIEG-BAHN-Photometer bis zu sieben Unterbänder in einer Periode gemessen werden. Bei Zerrung der Fibrille sind auch ohne Photometrie fünf Bänder zu unterscheiden. Bei Stauchung geht die Periodenlänge auf 400 Å zurück, die Bänder des D-Teils imponieren als eines. Der H-Teil wird am meisten zusammengestaucht, sein Band ist nicht mehr zu erkennen. An nativen Kollagenfibrillen verdeutlichen oft Reste der Kittsubstanz durch periodengebundene Auflagerungen feinere Einzelheiten der Querstreifung. Die Kollagenfibrille läßt sich nach Entfernung der Kittsubstanz bis zum Zweieinhalbfachen ihrer Anfangslänge dehnen. BAHN schließt daraus, daß der Kittsubstanz eine wesentliche Bedeutung bei der Funktion der Kollagenfaser zukommt.

Auch mit Silberfärbungsmethoden läßt sich nach DETTMER, NECKEL u. RUSKA (1951) die von WOLPERS gesehene periodische Struktur an Kollagenfibrillen im Elektronenmikroskop deutlich darstellen. Das im Inneren der breiten (über 1000 Å) Fibrillen homogen verteilte Silber ist so angeordnet, daß jeweils ein heller und ein dunkler Teil sichtbar werden. Die stark versilberten Abschnitte stimmen mit den von WOLPERS beschriebenen D-Teilen, die wenig versilberten mit den H-Teilen überein. Im D-Teil sind die beiden δ' -Scheiben klar erkennbar.

Eine Aufschlüsselung des dunklen D-Teils in vier bis sechs kleine dunkle Bänder, die mit hellen Bändern abwechseln, gelang TUNBRIDGE, TATTERSALL, HALL, ASTBURY u. REED, 1952 (zit. nach LINDEN, LADEN, ERICKSON u. ARMED 1955). Sie konnten diese Befunde aber nicht regelmäßig erheben, meist war gerade ein Paar solcher Ringe zu sehen.

LADEN, LINDEN, ERICKSON u. ARMED (1955) untersuchten nur Fasern aus menschlicher Haut und zwar aus dem Corium der Bein- und Bauchhaut. Die Konfiguration und Periodizität der Kollagenfibrillen glichen völlig allen früher veröffentlichten Mikrophotographien, nur die feinen intraperiodischen Bänder wurden nicht beobachtet. Der Durchmesser der Elementarfibrillen lag zwischen 720 und 900 Å.

Auch RHODIN u. DAHLMANN (1955) konnten die hochunterteilte Feinstruktur, wie sie von GROSS u. SCHMITT beschrieben wurde, nicht bestätigen. Die $690 + 15$ Å dicken Kollagenfibrillen zeigten eine Periodizität von $665 + 3$ Å Länge. Jede Periode besteht aus vier osmiophilen Bändern, a, b, c und d. Jedes einzelne Band ist 85 Å, der weniger osmiophile Zwischenraum zwischen a und b, c und d jeweils 65 Å, zwischen b und c 90 Å und zwischen d und a 170 Å dick. Ein zu geringer Kontrast verhinderte die Darstellung weiterer Zwischenbänder, wie die Trennung in b_1 und b_2 , und die Darstellung des e-Bandes zwischen d und a.

In den bisherigen Arbeiten wurde die Feinstruktur der Kollagenfibrillen immer an zwischen 300 und 1000 Å dicken Längselementen untersucht. NUTTING u. BORASKY, 1948; LELLI u. MAROTTA, 1950; BORASKY u. ROGERS, 1952; BAHR, 1952 und WASSERMANN, 1956 (alle zit. nach NEMETSCHEK, 1960a) fanden nach Säurequellung oder verschiedenen mechanischen Aufbereitungsmethoden eine Längsaufspaltung des Kollagen in sg. Subfibrillen. Diese Subfibrillen besitzen eine Breite von 100 Å und etwas darüber, ohne aber in den Aufnahmen eine hochunterteilte Querstreifung erkennen zu lassen.

NEMETSCHEK (1960a) hat durch Nachkontrastierung mit Phosphorwolframsäure Kollagenfibrillen sowohl mit hochunterteilter Querstreifung wie auch mit einer Untergliederung in parallelverlaufende Längseinheiten dargestellt. Er beobachtete Längselemente von mindestens 1500 Å Länge, die oft weniger als 30 Å Breite besitzen. Die Querstreifung ist an solchen Elementareinheiten mühelos zu erkennen, wenn sie sich noch im Fibrillenverband befinden. Bei abseits liegenden, ganz schmalen Elementen (unter 30 Å Breite) gelang das nicht mehr, da hier eine Folge unterschiedlicher Massendicke nur noch als körnige Bestandteile sichtbar wäre, wobei die Eigenkörnigkeit der Umgebung eine Erkennung nicht mehr zuläßt. Erst die Parallelanordnung einer ausreichenden Zahl so beschaffener Längseinheiten hat eine Orientierung der körnigen Bestandteile in Gestalt von Querstreifen zur Folge, die dann bei guten Bildqualitäten auch gesehen wurden.

Hochunterteilte Querstreifung an nativen Kollagenfibrillen im Dünnschnitt

darzustellen, ist technisch sehr schwierig. An einzelnen Fibrillen wurden schon bis zu 13 Querbänder unterschiedlicher Breite und Dichte gezeigt (WOHLFARTH-BOTTERMANN u. KUHNKE, 1957; KARRER, 1958; GANSLER u. NEMETSCHKE, 1962; alle zit. nach GIESEKING, 1962). GIESEKING (1962) untersuchte in Bündeln belassene Fibrillen, die er über ausgedehnte Bereiche darstellen konnte. Bei stärkster elektronenmikroskopischer Vergrößerung konnte er zwei benachbarte Fibrillen in genau entgegengesetzter Anordnung der Querstreifungsperiode zeigen. Die beiden Arten von Elementarfibrillen, die sich durch die spiegelbildähnliche Anordnung ihres Querstreifungsmusters unterscheiden, sind annähernd in der gleichen Zahl vorhanden. Die Periode besteht aus sechs hellen und sechs dunklen Bändern, nach GROSS u. SCHMITT bezeichnet: a, b_1 , b_2 , dann eine breite helle Zone, dann zwei kräftige dunkle Streifen, c und d, ein weiterer mäßig breiter heller Streifen, gefolgt vom e-Streifen, der an manchen Stellen nur eben angedeutet ist.

Die kleinsten Struktureinheiten, die elektronenoptisch gerade noch sichtbar sind, konnten erstmals HALL u. DOTY, 1958 (zit. nach TROMAS, HORNE, GRESHAM u. BAILY, 1963) darstellen. Sie fanden an rekonstruiertem Kollagen ein Makromolekül von 15 Å Breite und etwa 3000 Å Länge. TROMAS, HORNE, GRESHAM u. BAILY (1963) färbten Kollagengewebe nach den Methoden von BRENNER u. HORNE. In dieser Negativfärbung erscheinen die dichten Bänder der Fibrille, als A-Bänder bezeichnet, als helle Region, da hier die Durchdringung mit Phosphorwolframsäure gering ist, während die relativ dunklen Bänder, B-Bänder genannt, den Regionen der geringeren Dichte entsprechen. Diese dunklen Bänder zeigen bei größter Vergrößerung längsachsenparallel dünne, kleine Strukturen filamentöser Einheiten mit einem Durchmesser von 15 bis 20 Å. Die Länge solcher Filamente konnte nicht bestimmt werden, da sie nur in den B-Regionen zu sehen waren. Die Autoren vermuteten eine Länge von 640 Å, also einer Querstreifungsperiode. Diese Periode soll durch Staffelung solcher kleinster Filamente, von ihnen als Makromoleküle bezeichnet, zustandekommen.

Wie schon erwähnt, ist die Darstellung der Feinstruktur von Kollagenfibrillen in ultradünnen Schnitten sehr schwierig und bis vor kurzem nur an tierischem Gewebe gezeigt (GIESEKING 1962). 1964 konnten BRAUN-FALCO u. RUPEC diese Feinstruktur auch an Dünnschnitten der normalen menschlichen Cutis darstellen.

Sie kamen zu einigen interessanten Ergebnissen. Danach lag der Durchmesser der Einzelfibrille zwischen 600 Å und 1100 Å, er beträgt im Durchschnitt 900 Å. Eine deutliche Unterteilung in Subfibrillen ist an Schnittpräparaten nur ganz selten zu beobachten, an einer Abbildung ist sie andeutungsweise zu sehen. Die Länge der axialen Querstreifungsperiode wurde mit 570 Å gemessen. Nach Kontrastierung mit Phosphorwolframsäure sahen die Autoren auch eine hochunterteilte Querstreifung, sie bezeichneten die einzelnen Bänder nach der Nomenklatur von GROSS u. SCHMITT mit a, b_1 und b_2 , c - was sich oft als Doppelstreifen

darstellte -, d, und e - ebenfalls oft doppelkonturiert. Es wurden also bis zu acht Bänder gefunden. Die antiparallele Anordnung der Fibrillen, wie sie GIESEKING (1962) erstmals an tierischem Sehnenmaterial beschrieb, war auch hier zu sehen. Diese zwei Fibrillentypen, als R-Typ und L-Typ bezeichnet, sind durch die antiparallele Anordnung ihrer intraperiodischen Bänder klar unterscheidbar. Sie haben aber gleichen Durchmesser und kommen im Verhältnis von annähernd 1 : 1 vor. In einer Abbildung stellt sich eine deutliche Verzweigung einer Fibrille dar. Obwohl solche Verzweigungen von Kollagenfibrillen meist als Artefacte gedeutet werden (HARKNES, 1961, zit. nach BRAUN-FALCO u. RUPEC 1964), halten die Autoren an ihrer Ansicht fest, daß die Kollagenfibrille Verzweigungen bilden kann.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Kollagenfaser aus zahlreichen Einzelfibrillen besteht, die durch Kittsubstanz zusammengehalten werden. Im Elektronenmikroskop sieht man je nach Präparationsmethode verschiedene Bilder: An Dünnschnitten nativer Kollagenfibrillen kann man leicht eine hochunterteilte Querstreifung erkennen (bis zu acht Bänder). Der Durchmesser der Einzelfibrille wird verschieden angegeben, in der menschlichen Haut betrug er zwischen 300 und über 1000 Å, im Mittel zwischen 800 und 1000 Å. Eine weitere Aufteilung der Fibrillen in Subfibrillen von 100 Å und mehr bis zur Darstellung der sog. Primär- oder Protofibrillen von 14 bis 50 Å Dicke ist an Schnittpräparaten bisher nicht gelungen. Allerdings haben zahlreiche Autoren mit verschiedenen Präparationsmethoden Subfibrillen und auch Protofibrillen im Elektronenmikroskop zeigen können.

β) Die Reticulumfaser

Hält man sich kurz noch einmal die lichtmikroskopischen Charakteristika der Reticulumfaser vor Augen, dann waren es folgende Eigenschaften, die zu ihrer Unterscheidung von anderen geformten Interzellulärsubstanzen des Bindegewebes geführt haben: Sie stellt sich als feinste, gerade noch sichtbare, homogene Einzelfaser dar, die meist dünner als die Kollagenfaser ist und Verzweigungen und Netze bildet. Wichtigstes histologisches Unterscheidungsmerkmal ist die Schwarzfärbung bei Versilberung, während sich Kollagen bräunlich färbt. Dagegen leuchtet sie im Polarisationsmikroskop auf, sie ist also ebenso positiv einachsig doppelbrechend, was auf eine strukturelle Verwandtschaft mit der Kollagenfaser schließen ließ.

Nachdem man wichtige strukturelle Einzelheiten der Kollagenfaser - die Zusammensetzung aus Einzelfibrillen mit periodischer Querstreifung - kannte, wollte man prüfen, ob auch die argyrophile Reticulumfaser aus Einzelfibrillen besteht.

WOLPERS (1948) hat erstmals die argyrophilen Gitterfasern im Sarkolemm elektronenmikroskopisch untersucht. Er fand, daß auch die Gitterfasern aus feinsten 40 mμ

dicken Fibrillen zusammengesetzt sind. Zudem zeigten diese Fibrillen, allerdings erst nach Osmiumfixation, auch eine kollagenartige Querstreifung, nur sind die Feinheiten wesentlich schwerer zu sehen als bei der osmiumfixierten Kollagenfibrille, was WOLPERS auf eine geringere Dichte der Querstreifungssubstanz zurückführte; selbst die δ -Scheiben sind viel undeutlicher ausgeprägt als die vergleichbaren Scheiben der Kollagenfibrille.

v. HERRATH u. DETTMER (1951) zeigten an Gitterfasern aus der Katzenmilz, daß die lichtmikroskopisch sichtbaren "echten" Verzweigungen nur darauf zurückzuführen waren, daß man die Zusammensetzung der Faser aus Einzelfibrillen nicht erkannte. Die etwa 30 - 45 m μ dicken Fibrillen verzweigten sich nicht mehr. Nach Osmiumfixation beschreiben sie eine der Kollagenquerstreifung entsprechende Strukturperiode von 640 Å, an der D- und H-Teile deutlich zu sehen sind, so daß außer der etwas geringeren Dicke kein Unterschied zur Kollagenfibrille mehr festzustellen ist. Um aber auch die lichtmikroskopisch deutlich unterschiedliche Versilberung der beiden Faserarten zu klären, prüften die Autoren auch versilberte Reticulumfibrillen im Elektronenmikroskop. Dabei zeigte sich, daß die Reticulumfibrille die Silbergranula nur an der Oberfläche anlagert, während das Silber in die Kollagenfibrillen eingelagert wird. Da aber dünne Kollagenfibrillen gleichen Versilberungsmodus wie die Reticulumfibrille zeigen, vermuteten v. HERRATH u. DETTMER erstmals, daß Reticulumfibrille und dünne Kollagenfibrille identische Vorstufen der reifen Kollagenfibrille sind.

Nach diesen Untersuchungen prüften DETTMER, NECKEL u. RUSKA (1951) den Versilberungsmodus noch genauer bei verschiedenen dicken Kollagenfibrillen. Die dünnsten (20 m μ) Fibrillen lagern die Silberwürfel unperiodisch der Oberfläche an, wodurch die periodische Struktur verdeckt wird. Bei den dickeren Fibrillen ist das Silber eingelagert und zwar so, daß die schon vorhandene Querstreifung noch verstärkt wird. Auch die Reticulumfibrillen zeigen die Versilberungsart der dünnen Kollagenfibrillen, so daß man dadurch auch im Elektronenmikroskop Reticulin- und reife Kollagenfasern deutlich unterscheiden kann.

LITTLE u. KRAMER (1952) trennten Reticulin aus verschiedenen menschlichen Geweben durch Maceration in 0,1n Natronlauge von etwaigem Begleitkollagen. Bei der anschließenden elektronenoptischen Untersuchung zeigte das Reticulin aller Gewebe gleiches Aussehen. Kleinste zufällig angeordnete Fibrillen bilden ein Netzwerk. Die Fibrillen scheinen in eine strukturlose Membran eingebettet. Uranbeschattete Schnitte zeigen quergestreifte Fibrillen von 650 Å Periodenlänge bei einer Breite von 100 Å. Waren die Fibrillen bei Vergleichsschnitten mit Kollagen vermischt, so zeigten sich Bündel von 400 - 500 Å Dicke, dabei wurde auch eine Membran von 50 - 150 Å Dicke gefunden.

Nach TOMLIN (1953) bilden Reticulumfibrillen in der menschlichen Milz feinste, verzweigte Netze und können relativ leicht von den massiven Kollagenbündeln

unterschieden werden. Beide Fibrillenarten sind aber trotzdem morphologisch einander gleichzusetzen, da sie in jedem Fall dieselbe Querstreifung zeigen. Die unterschiedliche Versilberung konnte er nicht erklären. Immer wieder wird die gleiche Querstreifungsstruktur von Kollagen- und Reticulumfibrille bei geringerer Dicke der letzteren betont (GROSS u. SCHMITT, 1948; GROSS, 1950; WASSERMANN, 1951; BAIKATTI, MASSARI u. MARISCO, 1952; alle zit. nach LINDNER, 1954). Weitere Aufschlüsse über die Frage, ob beide Faserarten identisch sind, ob die junge präkollagene Faser der Reticulinfaserstruktur gleicht, oder ob es sich doch um getrennte Faserarten handelt, wird die unten beschriebene Differenzierung der Fasern des Bindegewebes bringen.

7) Die elastische Faser

Auch die elektronenmikroskopische Erforschung der elastischen Faser ging von anderen Gewebsarten aus, bevor die Fasern der Haut untersucht wurden. Wiederum war WOLPERS (1944 b) der erste, der darüber berichtete. Er fand homogene, mannigfach verzweigte Fasern sehr unterschiedlicher Breite zwischen 8 und 1200 m μ . Nach zehnstündiger Einwirkung einer 1%igen Osmiumtetroxydlösung auf isolierte Fasern zeigt sich eine charakteristische Längsstreifung durch Ablagerung schattendichter Substanzen vorwiegend auf der Faseroberfläche. Echte fibrilläre Feinstruktur aus übermolekularen, selbständigen Bausteinen wie beim Kollagen konnte er nicht feststellen. WOLPERS vermutete eine unsichtbare faserige Ordnung im molekularen Bereich.

1949 hat GROSS (zit. nach GROSS, 1951) eigentümliche Effekte mit Trypsinbehandlung an elastischen Fasern erzielt. Es zeigten sich viele charakteristisch umschlungene Fäden, die aus glatten Filamenten von 70 Å Durchmesser zusammengefügt waren. Es bildete sich eine Schraube von 500 Å Breite. FRANCHI u. DE ROBERTIS, 1951 (zit. nach GROSS, 1951) und GROSS (1951) selbst konnten die verdrehten Filamente als Artefacte durch verunreinigte Trypsinlösung erklären.

Im selben Jahr hat BAHR (1951b) an osmiumfixierten bzw. platinbeschatteten Elastinfasern eine Längsaufteilung in 800 - 1200 Å dicke Fibrillenbündel beschrieben. Diese Bündel bestehen aus Fibrillen von etwa 350 Å Dicke und selbst diese Fibrillen sind noch aus Protofibrillen mit einem Durchmesser von 80 Å zusammengesetzt. Die Fibrillen sind in den Bündeln zopfartig verschlungen und in Kittsubstanz eingebettet. Eine besondere Anordnung der Protofibrillen oder eine Querstreifung war nicht zu sehen.

LANSING, ROSENTHAL, ALEX u. DEMPSEY (1952), HALL, REED u. TUNBRIDGE (1952) und DETTMER, 1952 (zit. nach SCHWARZ u. DETTMER, 1953) bestätigten den fibrillären Aufbau. Nach Einwirkung von Elastase wird die dichte Kittsubstanz soweit gelöst, daß man verdrehte oder auch längsparallel geordnete, 25 - 35 m μ breite Fibrillen deutlich erkennen kann. Damit war die elastische Faser ihrer

morphologischen Sonderstellung beraubt; sie besteht wie die anderen Bindegewebsfasern aus Fibrillen und Grundsubstanz.

Kollagen und Reticulin zeigen aber noch eine charakteristische Querstreifung ihrer Fibrillen. SCHWARZ u. DETTMER (1953) fanden auch an elastischen Fibrillen solche Querstrukturen. Nach Elastaseeinwirkung und Phosphorwolframsäurekontrastierung sahen sie an den etwa $35\text{ m}\mu$ dicken Fibrillen dieselbe periodische Querstreifung wie an Kollagen- und Reticulinfibrillen. Schattendichte D-Teile wechselten mit hellen H-Teilen ab, die Periodenlänge betrug im Mittel $650\text{ \AA}$. Versilberung nach Gomori ergab eine Oberflächenversilberung der Fibrille, die Querstreifung ging dabei verloren. Die Autoren schlagen vor, als "Elastin" nur mehr die Grundsubstanz des elastischen Gewebes zu bezeichnen, denn nach Elastaseverdauung ist die typische Elasticafärbung mit Resorcinfuchsin nicht mehr möglich. Der zweite Bestandteil der elastischen Fasern, das Fibrillenstroma, stehe in enger Beziehung zu den übrigen Bindegewebsfasern.

Diese von SCHWARZ und DETTMER gefundene Querstreifung an Fibrillen aus elastischen Geweben wurde von späteren Autoren nie mehr dargestellt. LINDEN, LADEN, ERICKSON u. ARMEN (1955) untersuchten erstmals das elastische Gewebe des normalen Coriums an Dünnschnitten. Sie bestätigten im wesentlichen die früheren Ergebnisse von LANSING e. a. Elastische Fasern bestehen aus etwa $150\text{ m}\mu$ breiten Einzelfibrillen, die dünnsten waren $25\text{ m}\mu$ breit, sie sind weniger häufig als Kollagenfasern anzutreffen, sind nicht quergestreift und häufig auffallend verflochten.

RHODIN u. DAHLMAN (1955) sahen ohne Elastaseverdauung kompakte $1 - 2\text{ }\mu$ dicke Fasern, an deren Außenkonturen Fibrillen bis zu $70\text{ \AA}$ Durchmesser ohne Verzweigungen deutlich zu unterscheiden waren.

BAHR u. ENGSTRÖM (1954/55) versuchten den Widerspruch zwischen der Berliner Arbeitsgruppe mit v. HERRATH, SCHWARZ und DETTMER, die eine morphologische Einheit zwischen Elastin- und Kollagenfibrille forderten und den übrigen Autoren, die die Querstreifung der Elastinfibrille niemals feststellten, zu klären. Ultradünne Schnitte ($0,05\text{ }\mu$) zeigen, daß das elastische Material funktionell aus zwei Geweben besteht, dem Elastin und dem dieses umgebenden Kollagen. Die von SCHWARZ und DETTMER gezeigte Querstreifung dürfte also wahrscheinlich auf dieses Begleittkollagen zurückzuführen sein.

HALL, REED u. TUNBRIDGE (1955) beschrieben in der Aortenmedia zwischen 1 und $4\text{ }\mu$ dicke Fasern, an denen man nur dann, wenn das dichte amorphe Material etwas reduziert ist, $0,1\text{ }\mu$ breite Fibrillen erkennen kann, die parallel in Längsrichtung der Faser gelagert sind. Erst nach Entfernung der begleitenden Kollagenfasern durch Säurequellung und anschließender Elastasebehandlung werden die feinen fibrillären Elemente von $200\text{ \AA}$ Breite sichtbar. Sie sind nicht verzweigt und zeigen keine Querstreifung.

LAITINEN (1959) bestätigt wieder den bisher bekannten strukturellen Aufbau des elastischen Gewebes an Untersuchungen der Lungenalveolen. Bei Längsschnitten sah er Fasern mit fibrillärem Aufbau aus durchschnittlich 250 Å dicken Einheiten, aber keine periodische Struktur der Fibrillen.

CHARLES (1961) untersuchte die elastischen Fasern der normalen menschlichen Haut. Er wollte auch an Hautfasern klären, ob die Ansicht von HALL, REED u. TUNBRIDGE stimmt, daß Elastin aus zwei Komponenten aufgebaut ist, einer inneren fibrillären und einer äußeren amorphen Grundsubstanz. Die innere Komponente hatten SAXL u. HALL (zit. nach CHARLES, 1961) wie auch LANSING, ROSENTHAL, ALEX u. DEMPSEY (1952) als Lipoproteinkomponente angesehen, da sie in osmiumgefärbtem Gewebe als elektronisch dichtes Material erscheint. CHARLES zeigte zunächst an Quer- und Schrägschnitten den Aufbau der Faser: Eine elektronendichte, membranöse Außenscheide umschließt eine weniger dichte, einförmige Matrix, in der dichte fibrilläre Elemente eingebettet sind. Der durchschnittliche Fibrillendurchmesser lag zwischen 200 und 2500 Å, einmal zeigten sich auch 70 Å dünne Fibrillen.

Die elastischen Fasern des Coriums bestehen also aus einer Matrix und darin eingebetteten Fibrillen, deren Form variabel ist. Je dicker die Fasern sind, desto undeutlicher wird das elektronenoptische Bild des Feinbaues der Fasern, der vom dichten Material der Grundsubstanz verdeckt wird.

b) Differenzierung der Fasern des Coriums im Laufe des Lebens

Sowohl Kollagenfibrillen als auch die Fibrillen der Reticulumfasern zeigen im Elektronenmikroskop Querstreifung. Schon bald fand man aber, daß die aus der Histologie bekannte unterschiedliche Versilberung beider Fasern auch elektronenoptisch zur Differenzierung beider Faserarten verwendet werden kann. Fibrillen aus reticulärem Gewebe zeigen unperiodische Auflagerung des Silbers an der Oberfläche, während reife Kollagenfibrillen das Silber einlagern, wobei die "genuine" Querstreifung noch hervorgehoben wird (v. HERRATH u. DETTMER, 1951; DETTMER, NECKEL u. RUSKA, 1951). Diesen unterschiedlichen Versilberungsgrad hat LINKE (1955) neben der Bestimmung der Fibrillendicke und der Beurteilung von Menge und Beschaffenheit der Kittsubstanz zur Bestimmung der einzelnen Faserarten des Coriums elektronenoptisch untersucht. Ferner suchte er die Frage zu klären, ob und in welchem Umfang Altersveränderungen der Haut mit den drei erwähnten Kriterien erfaßt werden können.

Er entnahm Haut aus der Bauchdecke, unterhalb des Nabels von drei Foeten, einem Neugeborenen, sechs Kindern und Jugendlichen im Alter von einem bis 13 Jahren und von sieben Erwachsenen im Alter bis zu 82 Jahren. Er kam zu folgenden Ergebnissen:

Foetus 8 cm Scheitelsteißlänge: Hier sind kaum einzelne Fibrillen zu sehen, durch Ultraschallbehandlung ist die Lederhaut in mehr oder weniger dicke Bänder zerzupft, in denen man kaum Fibrillen ausmachen kann. Die Fibrillen sind offenbar in reichlich amorpher Grundsubstanz eingebettet, die ihren relativ festen Zusammenhalt innerhalb eines Bündels auch nach Beschallung noch garantiert. Sofern man überhaupt Fibrillen erkennt, sind diese außerordentlich dünn und lassen keine Querstreifung erkennen. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Menge der Kittsubstanz immer mehr ab, die Isolierung der Fibrillen läßt sich leichter erreichen. Bei 33,4 cm Gesamtlänge kann man schon andeutungsweise Querstreifung erkennen. Die Periodenlänge beträgt im Mittel etwa $650 \text{ \AA}$. Mit steigendem Alter nimmt die Fibrillendicke ab.

Nach Platinschrägbedampfung sieht man beim Foeten von 8 cm Scheitelsteißlänge neben erheblichen Mengen feingranulierter Kittsubstanz doch schon einzelne Fibrillen mit einer Querstruktur, wenn diese auch noch sehr undeutlich ist. Die Aufnahme aus dem Corium eines Keimlings von 18 cm Scheitelsteißlänge zeigt nur mehr Inseln amorpher Substanz, die Fibrillen sind fast durchweg deutlich strukturiert. Diese Entwicklung, Abnahme der Kittsubstanz und Ausbildung einer deutlicher werdenden Querstreifung der Fibrille, geht weiter, bis ein gewisser Endzustand erreicht ist, der durch scharf konturierte Fibrillen und auffallend wenig Kittsubstanz charakterisiert ist. Dieser Zustand wird in der Haut praktisch bereits während des intrauterinen Lebens erreicht.

Ob der oben beschriebene Zustand bereits das Ende der Entwicklung der Fasern bedeutet, läßt sich mit der Schrägbedampfung nicht entscheiden, man muß hier die Versilberung anwenden. Dabei zeigt sich, daß Fibrillen eines 33,4 cm großen Keimlings bereits eine streng periodische Versilberung aufweisen, das Silber findet sich in den dichten D-Teilen. Dieser Versilberungsmodus, für ausdifferenzierte Kollagenfibrillen charakteristisch, bleibt von diesem Stadium der Entwicklung an erhalten.

Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die Verteilungskurve der Fibrillendecke. WOLPERS (1943) fand im Corium 300 - 1000 $\text{\AA}$ dicke Kollagenfibrillen, GROSS u. SCHMITT (1948) gaben bei Untersuchungen der Bauchhaut für Erwachsene Werte zwischen 700 und 1400 $\text{\AA}$, für Kinder Werte von 300 $\text{\AA}$ an. Die Untersuchungen von LINKE ergaben folgende Fibrillendicken: 8 cm Scheitelsteißlänge: zwischen 50 und 500 $\text{\AA}$, Maximum bei 100 und 200 $\text{\AA}$. 18 cm Scheitelsteißlänge: Dicken zwischen 100 und 600 $\text{\AA}$, Maximum bei 200 $\text{\AA}$. 33,4 cm Gesamtlänge: 100 bis 700 $\text{\AA}$, Maximum bei 400 $\text{\AA}$, hierbei zeigt sich eine deutliche Verschiebung auf höhere Werte. Beim Neugeborenen scheint die Entwicklung einen gewissen Abschluß gefunden zu haben, die Schwankungsbreite wird geringer: 400 - 800 $\text{\AA}$, Maximum bei 500 $\text{\AA}$. Beim eineinhalbjährigen Kind liegt das Maximum bei 600 $\text{\AA}$, es bleibt von nun an konstant.

Ab dem 70. Lebensjahr werden die Grenzwerte und das Maximum deutlich niedriger, die Fibrillen der alten Haut sind dünner als die Fibrillen des jüngeren Erwachsenen. Auch nach Metallbeschattung zeigen sie ein anderes Bild. Sie sind wieder mehr von Kittsubstanz umgeben. Diese Kittsubstanz unterscheidet sich von der in embryonalen Haut jedoch deutlich, sie ist grobkörniger und scholliger geworden. Der Versilberungsmodus der alten Haut ist uneinheitlich. Neben normal versilberten Kollagenfibrillen zeigen sich auch solche, die überhaupt kein Silber aufgenommen haben.

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß der Endpunkt der Differenzierung der Hautfibrillen bereits im intrauterinen Leben erfolgt. Unperiodisch außenversilberte Fibrillen, nach DETTMER, NECKEL u. RUSKA (1951) für praekollagene Stadien charakteristisch, sind nur in der ersten Hälfte der Schwangerschaft zu sehen. Nach der Geburt gibt es im Verhältnis dazu kaum noch Veränderungen an den normalen Hautfibrillen. PAHLKE, 1954 (zit. nach LINKE, 1955) hat mit den gleichen Kriterien die Differenzierung der Fasern in der Achillessehne, SCHWARZ, 1953 (zit. nach LINKE, 1955) die der Fasern in der Sklera untersucht. Nach PAHLKE kommt die Differenzierung der Achillessehnenfaser erst nach dem Laufenlernen, also nach dem zweiten Lebensjahr zum Abschluß.

SCHWARZ berichtet, daß die Differenzierung der Sclerafibrillen zwar auch schon während des intrauterinen Lebens beendet ist, sie geht aber viel langsamer vor sich als bei den Fasern der Haut. LINKE stellt fest, daß die Interzellularsubstanz des Coriums der schnellsten Differenzierung unterworfen ist, was er mit der Funktion der Haut während des intrauterinen Lebens erklärt. Kittsubstanzzunahme und Dickenabnahme der Fibrillen der Altershaut beruht nach LINKE wahrscheinlich auf einem Abbauvorgang, bei dem Skleroproteidteilchen von der Fibrilloberfläche wieder abgelöst werden und in die amorphe Grundsubstanz übergehen.

c) Die Basalmembran

Im Verhältnis zum faserigen Grundgerüst des Coriums ist seine Verbindung zur Epidermis elektronenmikroskopisch noch nicht eingehend untersucht. Wie oben geschildert, herrscht über den lichtmikroskopischen Aufbau dieses komplizierten Gefüges auch heute noch keine einheitliche Meinung, so daß die Elektronenmikroskopie hier nicht von eindeutig bekannten Strukturen ausgehen konnte.

Im allgemeinen wird heute als Ergebnis lichtoptischer Untersuchungen folgender Aufbau der Verbindung zwischen Epidermis und Corium angenommen: Die dem Corium unmittelbar benachbarte Epithelzellschicht besteht aus einer einschichtigen Reihe zylindrischer Zellen, den sog. Basalzellen, die mit feinsten Protoplasmafortsätzen, den Wurzelfüßchen, dem Bindegewebe zugewandt sind. Direkt unterhalb dieser Basalzellschicht erscheint ein zartes, kontinuierliches Band, als dessen

Hauptbestandteil Chondroitinsulfat B gefunden wurde. Diese dünne homogene Membran umschließt die zellulären Fortsätze der Basalzellen so eng wie eine Zellmembran; an Schnitten erscheint sie deshalb wie ein gewelltes Band. Das Reticulinfasernetz schließt sich zur Cutis hin dem homogenen Material an, bildet also eine gröbere unterbrochene Schicht, in deren Maschen die Wurzelfüßchen eintauchen. Das Reticulin füllt den Zwischenraum zwischen den Wurzelfüßchen aus, dehnt sich aber nicht unter deren conische Zellfortsätze aus; zu diesem Zweck wird es in feinste kollagene Fasern umgewandelt. Als Basalmembran wird heute in der Lichtmikroskopie meist diese homogene Membran mit dem darunter liegenden retikulären Fasernetz verstanden, obwohl noch LEVER, 1961 und MONTAGNA, 1963 (bd. zit. nach RITZENFELD, 1964) ausschließlich das Reticulumfasernetz als Basalmembran bezeichneten. Meist wird auch anerkannt, daß elastische Fasern des dermalen elastischen Plexus in die Basalmembran einstrahlen; ob sie aber auch diese durchdringen und sich mit den Fortsätzen der Basalzellen verbinden (COOPER, 1958 und RITZENFELD, 1962) ist nicht entschieden.

Der erste Bericht über eine elektronenoptische Darstellung der Verbindung Epidermis - Corium stammt von GRAY, BLANK u. RAKE (1952), die hauptsächlich die Epidermis untersuchten. Sie konnten unmittelbar unterhalb der Basalzellen eine schmale homogene Membran erkennen.

PEASE (1952) wollte die Frage klären, ob irgendwelche Fasern die Basalmembran durchqueren. Solche Verbindungsfasern konnte er nirgends sehen, es besteht keine Verbindung zwischen den Herxheimer'schen Fasern der Basalzellschicht und Fasern des Coriums.

LADEN, LINDEN u. ERICKSON (1955) beschrieben auch die homogene Membran zwischen Basalzellen und Bindegewebe. Zwischen Coriumfasern und dieser Membran besteht ein deutlicher Kontakt; ob die Fasern aber die Membran durchlaufen und mit den Epidermiszellen anastomosieren, konnten auch sie nicht entscheiden.

SELBY, 1955 und ZELICKSON u. HARTMANN, 1963 (bd. zit. nach RITZENFELD, 1964) konnten in regelmäßigem Abstand von 300 Å von der Zellmembran einen 350 Å breiten, homogenen Streifen darstellen und schlugen vor, nur noch diese, ausschließlich im Elektronenmikroskop sichtbare Membran als Basalmembran zu bezeichnen. In diese Membran strahlen nach BRODY, 1960 (zit. nach RITZENFELD, 1964) argyrophile und kollagene Fasern ein. Ein dritter, "anderer" Fibril-lentyp war mit bekannten Formen nicht zu vergleichen.

Eine eingehende elektronenmikroskopische Untersuchung über verschiedene Basalmembranen stammt von PEASE (1960). Er verwendet den Ausdruck Basalmembran auch nur für eine dünne, lichtmikroskopisch nicht mehr sichtbare Lamelle, die nach Osmiumfixation elektronendicht ist. Der Ausdruck "Zementsubstanz", mit dem früher das amorphe Material zwischen Epithel und

Bindegewebe bezeichnet wurde, bleibt jetzt nur mehr für die elektronendurchlässige Schicht zwischen der eigentlichen Basalmembran und der ebenfalls dichten Plasmamembran einer angrenzenden Zelloberfläche. Hauptfunktion der Basalmembran ist die Verbindung zwischen Parenchym und Stroma; auf der einen Seite ist sie unmittelbar an ein Epithel gebunden, auf der anderen Seite ist sie mit weniger spezifisch organisiertem Bindegewebe vereinigt. Die Beziehung der Basalmembran zu angrenzenden Zellen kann nur die Elektronenmikroskopie sichtbar machen. PEASE stellt fest, daß diese Beziehung im wesentlichen identisch ist mit der einer Epithelzelle zu ihren Nachbarn. Wenn zwei Epithelzellen fest miteinander verbunden sind, sieht man immer einen engen Spalt, der von Elektronen durchstrahlt wird. Der Spalt ist annähernd $150 \text{ \AA}$ breit und wird von zwei elektronendichten Linien von je $75 \text{ \AA}$ Dicke begrenzt. Seit den Untersuchungen von ROBERTSON, 1957, 1958 (zit: nach PEASE, 1960) weiß man, daß die $75 \text{ \AA}$ dicke osmiophile Zellbran aus zwei dünnen Linien mit einem engen Zwischenspalt besteht; dieser Zwischenspalt ist gerade weit genug, um eine bimolekulare Schicht von Lipoid aufzunehmen. Die nur einschichtige osmiophile Linie an der Zelloberfläche ist dann ein Präparierungsderivat der Plasmamembran. Die elektronendurchdringbare "Zementsubstanz" liegt extrazellulär. Es ist sehr wahrscheinlich, daß sie aus einem Polysaccharid besteht. Epithelzellen und angrenzende Basalmembran sind also durch eine $150 \text{ \AA}$ breite Polysaccharidschicht getrennt.

Nun zur Beziehung Basalmembran - angrenzendes Bindegewebe ! PEASE beobachtete bei zahlreichen Untersuchungen, daß sich die Basalmembran in ein feinstes, irreguläres Netzwerk ("fluff") auflöst, das mit feinsten elastischen Fasern anastomosiert. Manchmal wird Elastin auch direkt der Basalmembran einverleibt. Unmittelbar der Basalmembran benachbart ist häufig eine wenig organisierte Schicht reticulärer Fasern zu sehen; eine Verknüpfung mit der Basalmembran konnte aber im Elektronenmikroskop nicht demonstriert werden. PEASE glaubt, daß die Verbindung Basalmembran - Bindegewebe durch die Vermittlung eines besonderen amorphen Polysaccharidflaumes oder durch direkte Kontinuität mit Elastin zustandekommt.

d) Fibroblasten und Fibrillogenese

Fibroblasten sind spindelförmige Zellen mit einem längsovalen Kern. Das Cytoplasma stülpt sich oft mit schmalen Fortsätzen in tiefe Kerneinsenkungen ein. Der Nucleolus ist häufig sehr groß und mitunter bizarr geformt. Große Teile des Zelleibes werden vom endoplasmatischen Reticulum eingenommen, einem charakteristischen Kennzeichen dieser Zellen (SCHWARZ, 1964a; ROHR u. WENDT, 1965). Erst die Elektronenmikroskopie konnte die Bedeutung dieses endoplasmatischen Reticulums aufklären. Es besteht aus einem System schlauch- oder spaltförmiger Hohlräume, deren Außenfläche mit zahlreichen Ribonucleo-

proteidgranula, den Ribosomen, besetzt ist. An Tangentialschnitten läßt sich zeigen, daß die Ribosomen nicht regellos verteilt sind, sondern in Bändern und Figuren hintereinander angeordnet sind (SCHWARZ 1964a). An manchen Stellen ist das endoplasmatische Reticulum zu Zisternen von annähernd 600 m μ erweitert. Daneben kommen auch große Vakuolen bis zu 1 μ Größe vor, die keinen Ribosomensatz zeigen. In einigen Hohlräumen findet sich granulärer Inhalt. Die spärlichen Mitochondrien haben eine Länge von 600 m μ (SCHWARZ, 1964b). Das Golgifeld, das nur mäßig entwickelt ist, setzt sich vorwiegend aus retikulären Strukturen zusammen (ROHR u. WENDT, 1965). Die Zellmembran bildet an manchen Stellen lang ausgezogene, fingerartige Fortsätze aus, die zwischen angrenzende Kollagenfibrillen greifen. Die Membran ist überall intakt, Zisternen sind niemals nach außen zu geöffnet (ROHR u. WENDT).

Bevor die Kollagensynthese näher dargestellt wurde, kannte man schon die Ergebnisse zahlreicher elektronenoptischer Untersuchungen der Proteinsynthese und -ausscheidung durch Drüsenzellen (PORTER, 1954; SIEKEWITZ u. PALADE, 1961; SJÖSTRAND u. HANZON, 1954; PALADE, 1955; PALAY, 1958; FAWCET, 1959; alle zit. nach ROHR u. WENDT, 1965). Danach wird das Protein an den Ribosomen des endoplasmatischen Reticulums synthetisiert. Es wird dann zum Golgiapparat transportiert, dort in membrangebundene Vakuolen verpackt und aus der Zelle ausgestoßen. In Fibroblasten, die über ein ähnlich gut ausgebildetes endoplasmatisches Reticulum verfügen, erfolgt die Synthese des Kollagenvorläufers auch an den Ribosomen. Das in den Zisternen angehäuften Produkt wird dann zum Golgifeld transportiert. Für den weiteren Ablauf der Kollagensynthese werden verschiedene Möglichkeiten diskutiert.

Die erste Möglichkeit besteht in einer intraplasmatischen Aggregation der Tropokollagenmoleküle zu Fibrillen, die dann aus dem Cytoplasma ausgeschleust werden. Diesen Mechanismus vermuteten FITTON-JACKSON, 1953; WASSERMANN, 1956; CHAPMAN, 1961 (alle zit. nach ROHR u. WENDT, 1965). SCHWARZ (1964b) beschreibt in Fibroblasten der Nabelschnur von Neugeborenen Filamente von 18 - 20 Å Dicke, die mitunter ganze Zellen ausfüllten. Die Zellen erschienen dann dunkel und homogen.

Die zweite Möglichkeit wäre eine Bildung und Sekretion einer löslichen Kollagenvorstufe, die außerhalb und unabhängig von der Zelle polymerisiert, GROSS, HIGHBERGER u. SCHMITT, 1954; HODGE, HIGHBERGER, GOTTFRIED u. SCHMITT, 1960 (alle zit. nach ROHR u. WENDT, 1965) zeigten, daß die Polymerisation der Kollagenfibrillen auch ohne das Vorhandensein von Fibroblasten vollzogen wird.

Die dritte Möglichkeit: Extrazelluläre Polymerisation eines löslichen Kollagenvorläufers unter Einfluß der Zelle, wird von REVEL u. HAY, 1963 (zit. nach BARGMANN, 1964) vertreten.

ROHR u. WENDT (1965) untersuchten Fibroblasten in heilenden Wunden. Sie bestätigten, daß die Kollagensynthese im endoplasmatischen Reticulum abläuft, allerdings war nicht zu sehen, ob das in oder an den Ribosomen abläuft. Eine intrazelluläre Polymerisation zu Primärfibrillen wurde nie beobachtet. Die Ausschleusung der löslichen Tropokollagenmoleküle soll dadurch zustandekommen, daß sich die Hohlräume des endoplasmatischen Reticulums in die extrazelluläre Matrix öffnen und ihren Inhalt nach außen abgeben. Die Matrix besteht aus Fibrillenbündeln, welche sich an vielen Punkten überschneiden und durchflechten. In einiger Entfernung von der Zelle wird dann das neugebildete, noch lösliche Kollagen an diesen Bündeln polymerisiert. Mit zunehmender Dicke tritt in einiger Entfernung der Zelle dann Querstreifung auf.

SCHWARZ (1964 a) untersuchte die Entstehung elastischer Fasern an Fibroblastenkulturen. Danach besteht die elastische Substanz aus Perlen, die entweder der Zelle aufliegen oder in ihrer Nähe liegen. Die kleinsten Tropfen haben eine Dicke von 100 - 500 μ bei einer Länge von 200 - 1000 μ . Größere Bänder sind bis zu mehreren μ lang. Ein Ende der elastischen Fasern ragt manchmal bis zu 1 μ in den Zelleib hinein, doch kann immer noch die Zellmembran erkannt werden. Mitunter sind mehrere Teile der elastischen Substanz zu einem groben Netzwerk verschmolzen. Nach Kontrastierung mit Phosphormolybdänsäure kommen an der Oberfläche der Tropfen und Bänder Filamente mit einer Dicke von 40 - 50 $\text{\AA}$ vor. Sie sind unregelmäßig angeordnet und liegen in einer Matrix. In der Nähe der Zellen und Fasern liegen Kollagenfibrillen mit typischer Querstreifung und einer Dicke von 350 - 380 $\text{\AA}$ (sog. Begleitkollagen); zwischen diesen Fibrillen und den Filamenten in den elastischen Fasern bestehen Zusammenhänge. Die Fibrillen gehen büschelartig in die Filamente über, die meist keine Querstreifung zeigen.

Die eigentliche Bildung der elastischen Fasern geht außerhalb der Zellen an der Oberfläche oder in ihrer Nähe vor sich. Durch die elektronenmikroskopische Darstellung des Verlaufs der Zellmembran kann eine intrazelluläre Faserbildung ausgeschlossen werden. Die in den elastischen Fasern erscheinenden Filamente von 80 - 110 $\text{\AA}$ Dicke stehen mit Fibrillen des Begleitkollagens in Zusammenhang. Diese Tatsache dürfte trotz der fehlenden Querstreifung ihre Zugehörigkeit zum Kollagen beweisen. NEUMAN u. LOGAN, 1950 (zit. nach SCHWARZ, 1964a) fanden 12 % Kollagen in elastischen Geweben.

e) Die Mastzellen

Das Hauptinteresse der elektronenmikroskopischen Untersuchung der Mastzellen konzentriert sich auf die Darstellung der intraplasmatischen Granulasubstanzen. Lichtmikroskopisch wurden 0,3 - 1 μ große Granula beschrieben, die früher

allgemein als die Träger des metachromatischen Heparinmaterials angesehen wurden. JULEN, SNELLMAN u. SYLVEN (1950) zeigten noch mit Licht- und Phasenkontrastmikroskopie, daß das metachromatische Material nicht in den großen Granula lokalisiert ist, sondern als amorphes intergranuläres Material vorliegt.

SYLVEN (1950) fand bei elektronenoptischen Untersuchungen der Mastzellen, daß die Heparin enthaltenden metachromatischen Cytoplasmabestandteile, die zwischen den großen Granula liegen, einen Durchmesser von etwa 100 Å haben. Er vermutete, daß es sich dabei um Mikrosomenstrukturen handelt.

HEDBOM u. SNELLMAN (1955) untersuchten isolierte Mastzellgranula im Elektronenmikroskop. Die gewaschenen Granula sind frei von metachromatischem Material; eine Innenstruktur oder eine äußere Grenzmembran konnten sie nicht erkennen. Die chemische Analyse zeigte, daß in isolierten Mastzellgranula keine Antikoagulantien vorkommen.

f) Musculi arrectores pilorum

CHARLES (1960) hat die Musculi arrectores pilorum elektronenoptisch näher untersucht. Je nach Schnittrichtung sind einmal längere, einmal kürzere Myofibrillen zu erkennen. Das Cytolemm ist deutlich sichtbar. In der Zell-peripherie, direkt unterhalb der Zellmembran, liegen zahlreiche bläschenförmige Einschlüsse, die wahrscheinlich durch Einstülpungen der Plasmamembran entstanden sind. Unter helleren sind dunkle Fibrillen unbekannter Funktion zu sehen. Jede Zelle enthält Mitochondrien. Zwischen den Zellen kommen quergestreifte Kollagenfibrillen vor, die manchmal entweder durch Kompression oder durch Anhäufung von Grundsubstanz dichter erscheinen. Das Cytoleum besteht aus einer Plasmamembran, einer Basalmembran und einer dazwischenliegenden klaren Region. Das Myofibrillenmaterial erscheint relativ dünn. Die dunklen Fibrillen sind nicht überall zu erkennen. Mitunter sind sie nur als kleine dunkle Flecken sichtbar. Die fibrillenlosen Teile der Zellen erscheinen als klare Matrix mit granuliertem Material. CHARLES vermutet, daß es sich hierbei um transversal geschnittene Myofibrillen handelt.

In der Nähe der Muskelzellen sind Zweige des peripheren autonomen Nervensystems zu erkennen. GANSLER (1960) zeigte im Elektronenmikroskop, daß diese Fasern aus Axonen bestehen, die in Hüllzellen (Lemnoblaster) eingebettet sind. Nackte Axone treten nicht aus den Hüllzellen aus, wohl aber kann ein kleiner Abschnitt des Axons bzw. der Axonmembran an die Oberfläche der Hüllzellen rücken, so daß er nicht mehr von Hüllplasma umgeben ist. Die freie Axonmembran kann unmittelbar mit dem Sarkolemm in Kontakt treten; aber auch in großem Abstand von der Muskelzelle kommen teilweise unverhüllte Axone vor.

Nach GANSLER (1960) spricht das gegen eine Erregungsübertragung im Sinne einer Membrankontakttheorie bei glatten Muskelzellen.

V. DISKUSSION

a) Vergleich der Ergebnisse physikalisch-chemischer und elektronenmikroskopischer Strukturanalysen der Kollagenfibrille

Hervorstechendes Merkmal jeder Kollagenfibrille bei der Untersuchung im Elektronenmikroskop ist eine periodische Querstreifung. Sie konnte von allen Forschern bestätigt werden. Bei Ausnutzung aller technischen Möglichkeiten können heute bis zu 13 Querbänder unterschieden werden, die sich im Verlauf der Fibrille in regelmäßigen Abständen wiederholen. Welcher molekulare Aufbau liegt dieser Struktur zugrunde ?

Zahlreiche physikalisch-chemische Untersuchungen, besonders mit Hilfe der Röntgendiffraktionsmethode, haben schon vor der elektronenmikroskopischen Darstellung der hochunterteilten Querstreifung der Kollagenfibrille Einblick in die Molekularstruktur gegeben. Viele Autoren haben ein Makromolekül beschrieben. SCATCHARD, ONCLEY, WILLIAMS u. BROWN, 1944 (zit. nach NEMETSCHEK, 1960a) fanden nach viscometrischen Messungen in Gelatinelösungen ein "Molekül" von 17 Å Durchmesser und 800 Å Länge. BOEDTKER u. DOTY, 1955 (zit. nach NEMETSCHEK, 1960 a) gaben 14 Å bzw. 17 Å Breite bei einer Länge von 2900 Å an. GROSS, HIGHBERGER u. SCHMITT, 1954 (zit. nach GIESEKING, 1962) nennen eine Makromolekulargröße von 15 Å Breite und 2800 Å Länge. Diese Makromoleküle sind nach RICH u. CRICK, 1955, 1961 (zit. nach NEMETSCHEK, 1965) aus drei helixartig umeinandergewundenen Polypeptidketten aufgebaut. Es ergibt sich ein Gebilde von genau 14 Å Dicke, das von RICH u. CRICK als die eigentliche Protofibrille angesehen wird. Die Aminosäuresequenz der Polypeptidketten ist bestimmt von der Gruppierung Glycin - Prolin - Rest, wobei der Rest neben anderen Aminosäuren auch Hydroxyprolin sein kann. Der intramolekulare Zusammenhalt wird durch H-Brücken, allerdings erst nach Durchlaufen eines Alterungsprozesses voll erreicht. Die Fünfferringe (Prolin, Hydroxyprolin) und die sauren und basischen Aminosäuren ragen stachelartig aus der Protofibrillenoberfläche heraus und sind von der Schraubenachse weggerichtet. Der Zusammenhalt parallel aggregierter Protofibrillen ist im wesentlichen über salzartige Bindungen gegeben. Zur seitlichen Stabilisierung der aggregierten Protofibrillen tragen ebenfalls H-Bindungen und esterartige Verknüpfungen über Kohlenhydrate bei (HOFMANN, 1963; KÜHN, 1963, bd. zit. nach NEMETSCHEK 1965).

Die Bündelung der 14 Å dicken Protofibrillen zu größeren, im Elektronenmikroskop deutlich sichtbaren Fibrillen soll nach RAMACHANDRAN, 1956 (zit. nach NEMETSCHEK, 1965) von einem Kern aus drei + neun Einheiten ausgehen, um welchen dann Ringe angeordnet sind, die jeweils sechs Protofibrillen mehr enthalten als die vorhergehenden. Zahl und Art der innerhalb solcher Fibrillenbündel

geschlagenen Querverbindungen sind maßgeblich für die mechanische Funktion dieser Eiweißfasern verantwortlich. Die zu Querverbindungen befähigten Seitenketten tragen zu einer abschnittweisen Änderung der Massendicke bei, worauf die im Elektronenmikroskop erfassbare Querstruktur im wesentlichen zurückzuführen ist.

SCHMITT u. HODGE, 1960 (zit. nach GIESEKING, 1962) erklärten die periodische Segmentierung der fibrillären Elemente auf andere Weise: Da ein Makromolekül genau die vierfache Länge einer Querstreifungsperiode aufweist, glauben sie, daß die Protofibrillen bei ihrer seitlichen Verknüpfung durch Nebenvalenzen jeweils um ein Viertel der Länge eines Makromoleküls gegeneinander verschoben werden. Das hat zur Folge, daß sich bestimmte Atomgruppierungen, z. B. bestimmte Seitenketten, die durch ihre Eigendichte oder durch ihre Affinität zu Osmium oder Wolframsäure den Kontrast im elektronenmikroskopischen Bild erhöhen, in Richtung der Fibrillenachse in entsprechend kurzen Abständen wiederholen. Bei der gestaffelten Anordnung der Makromoleküle überlagern sich diese Gruppen so, daß periodische Dichteunterschiede entstehen, die viermal so häufig wiederkehren wie bei Nebeneinanderlagerung der Moleküle. SCHMITT u. HODGE erbrachten den Beweis für ihre Ansicht dadurch, daß sie Protofibrillen aus Kollagenlösungen, bei denen die Makromoleküle in gleicher Höhe nebeneinander liegen, um ein Viertel ihrer Länge gegeneinander versetzten und davon elektronenoptische Mikrophotos machten. Sie erreichten so die typische Kollagenquerstreifung von 700 Å Periodenlänge.

b) das Problem der Basalmembran

Die mit lichtoptischen Mitteln nachgewiesene "Basalmembran" besteht aus einem System versilberbarer Fasern, welches Ausläufer gegen die Epidermis aussendet, so daß die Wurzelfüßchen der Basalzellen mit den argyrophilen Ausläufern alternieren. Das Ineinandergreifen der beiden Systeme wurde als besonders deutlicher Hinweis auf die mechanische Haltefunktion in diesem Bereich angesehen, zumal die Strukturen an den Stellen der stärksten mechanischen Beanspruchung der Haut am deutlichsten ausgeprägt sind. Die argyrophilen Fasern sind in eine homogene Grundsubstanz, deren Hauptbestandteil Chondroitinsulfat B ist, eingebettet.

In den letzten Jahren hat sich auf Grund der elektronenmikroskopischen Untersuchungen (SELBY, 1955; ZELICKSON u. HARTMANN, 1963; LEVER, 1963; alle zit. nach RITZENFELD, 1964; GRAY, BLANK u. RAKE, 1952; PEASE, 1952; 1960) ein Wandel in der Interpretation des Begriffes "Basalmembran" angebahnt.

Man sollte danach unter "Basalmembran" nur mehr jenen elektronenmikroskopisch sichtbaren Streifen verstehen, der sich als feinste, homogene, überall gleichstarke Membran in bestimmtem Abstand von der Zellmembran der Basalzellen dar-

stellt. Was früher als Basalmembran bezeichnet wurde, sollte nach einem Vorschlag von RITZENFELD (1964) mit "Glashaut" oder nach PEASE (1960) als "Zementsubstanz" bezeichnet werden.

Wichtige Fragen bleiben aber weiterhin ungeklärt. Vor allem weiß man noch nicht genau, mit welchen lichtmikroskopischen Strukturen die elektronenmikroskopische Basalmembran in engere Beziehung zu setzen ist. Bei allen Autoren besteht nur darüber Einigkeit, daß der schmale Spalt zwischen Basalmembran und Zellmembran der Basalzellen durch keinerlei Fäserchen überquert wird. Dies führt zu der zweiten noch ungeklärten Frage nach der genauen Art und Weise des dermo-epidermalen Zusammenhalts. Lichtmikroskopisch hat RITZENFELD, 1962; 1963 (zit. nach RITZENFELD, 1964) erkannt, daß neben den mit den Wurzelfüßchen alternierenden argyrophilen Fasern die elastischen Fasern ebenso auf die Wurzelfüßchen zulaufen. Daraus folgerte er, daß ein mechanischer Zusammenhang zwischen der lichtmikroskopischen Basalmembran und der Epidermis besteht.

Im Elektronenmikroskop ist solch ein mechanischer Zusammenhang viel schwieriger zu sehen, da immer nur kleine Faserabschnitte, aber nie der Faserverlauf zu beobachten ist. Innerhalb der Epidermis ist der interzelluläre Zusammenhalt genauer untersucht. Die BIZZOZERO'schen Knötchen werden heute als "Desmosomen" bezeichnet. Ein Desmosom besteht aus je zwei gegenüberliegenden Verdickungen der Zellmembran an den Stellen, wo die Tonofilamentbündel in die Zellmembran einstrahlen und einem etwas elektronendichteren, vielleicht mit Kittsubstanz gefüllten Interzellulärspalt, der keine den Spalt überquerenden Fasern erkennen läßt. SELBY, 1955 (zit. nach RITZENFELD, 1964) hat auf der epidermalen Seite der Dermis-Epidermisverbindung Tonofibrillen und den Desmosomen der Stachelzellschicht entsprechende Gebilde gefunden, nur daß diese hier mangels einer gegenüberliegenden Zellmembran unpaar sind. Er nannte sie deshalb "Halbdesmosome".

KOBAYASI, 1961 (zit. nach RITZENFELD, 1964) behauptete auf Grund seiner elektronenmikroskopischen Untersuchungen, daß elastische Fasern der Cutis das Pendant zu den basalen Tonofibrillen darstellen. Ein nicht von Fasern durchkreuzter Spalt trennt die basalen Tonofibrillen von den elastischen Strukturen, in denen vielleicht die Entsprechung der anderen Hälfte des Desmosoms erblickt werden kann.

Es mangelt aber noch an elektronenmikroskopischen Befunden von der cutanen Seite der Verbindung zwischen Epidermis und Cutis. Epidermale oder bindegewebige Fäserchen durchkreuzen weder die Interzellulärspalten in der Epidermis noch den Spalt zwischen Basalzellmembran und Basalmembran noch die Basalmembran selbst. Das Lichtmikroskop ist unübertroffen in der Deutungsmöglichkeit der Faserzüge, die möglicherweise traktoriell, aber ohne Fibrillenkontinuität von der Cutis in die Epidermis überführen. Dadurch würde ein zusammenhängendes

mechanisches System zustandekommen.

c) Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei einigen Bindegewbserkrankungen der Haut

Die normale menschliche Haut ist heute elektronenoptisch so genau untersucht, daß nun auch Vergleiche mit pathologisch veränderten Strukturen möglich sind. Mit Hilfe des erweiterten Auflösungsvermögens des Elektronenmikroskops können auch bisher nicht sichtbare Veränderungen einzelner Strukturen des Bindegewebes bei bekannten Hautkrankheiten erkannt werden, was für die Aufklärung von Pathogenese und Ätiologie dieser Erkrankungen große Bedeutung hat.

TELLER (1957) verglich histologische Schnitte mit elektronenoptischen Präparaten aus atrophischen Hautbezirken bei Akrodermatitis atrophicans HERXHEIMER. Nach Versilberung zeigt sich im Lichtmikroskop ein Schwund des Papillarkörpers mit einem vermehrten Auftreten argyrophiler Fasern, wie sie für entzündliche Veränderungen typisch sind. Bei der elektronenmikroskopischen Untersuchung stehen die Veränderungen an den Kollagenfasern im Vordergrund. Es finden sich vermehrt dünne Fibrillen bei geringerer Breitenstreuung der Einzelwerte. Während die Fibrillen der gesunden Randbezirke vorwiegend periodische Einlagerung der Silberpartikel zeigen, ist für die kranke Haut eine aperiodische Außenversilberung kennzeichnend. Man sieht häufig kleinfrakturierte Fibrillen mit maskierter Periodizität, die von reichlicher Kittsubstanz umgeben sind. Wo Kittsubstanz im gesunden Gewebe angetroffen wird, umlagert sie die Fibrillen feingranulär. Nur vereinzelt findet man zarte Filamente, wie sie für atrophische Hautbezirke charakteristisch sind. TELLER deutet sie als Zeichen einer höheren Polymerisationsstufe der Kittsubstanz.

Eine große Gruppe von Krankheiten, denen allen eine Störung des Hyaluronsäure-Hyaluronidasesystems gemeinsam ist, hat KLEMPERER unter dem Begriff "Kollagenkrankheiten" zusammengefaßt. KUHNKE (1958) hat die Einwirkung von Hyaluronidase auf Kollagenfibrillen elektronenmikroskopisch untersucht. Es zeigte sich, daß dabei die Fibrillen von der Oberfläche her zerstört werden. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den beim Einwirken von Wasser und Säuren gemachten Beobachtungen. Hier setzt die Fibrillendestruktion vom Ende her ein. Daraus wurde geschlossen, daß die Kollagenfibrille eine hüllenartige Randzone besitzt. Ihr Nachweis im Elektronenmikroskop gelang aber nicht, da die Hülle im Vergleich zu den übrigen Fibrillenbestandteilen außerordentlich dünn und massearm sein muß. Die Sonderstellung der Hyaluronidase ist also darin zu sehen, daß sie völlig intakte Kollagenfibrillen von der Oberfläche her destruieren kann. Diese Tatsache erklärt die Bedeutung des Hyaluronsäure-Hyaluronidasesystems bei Kollagenkrankheiten. Die Störung des physiologischen Gleichgewichtes im Sinne eines Hyaluronidaseüberschusses muß zu den bekannten Degenerationserscheinungen führen.

Die Elektronenmikroskopie hat in letzter Zeit neue Erkenntnisse über die Pathogenese der progressiven und circumscripiten Sklerodermie sowie des Lichen sclerosus et atrophicus erbracht. Schon lange war bekannt, daß Veränderungen der Kollagenfasern das wichtigste pathologisch anatomische Kennzeichen dieser Krankheit darstellen. BÄHR, SCHEUERMANN u. GRECELIUS (1951) versuchten erstmals im Elektronenmikroskop Strukturveränderungen der Kollagenfibrillen bei der progressiven Sklerodermie nachzuweisen. Dabei zeigte sich aber, daß der bekannte Aufbau normaler Fibrillen in allen Fällen erhalten ist. D-Teile und H-Teile wechseln in regelmäßigen Abständen einander ab; der D-Teil ist aus zwei $\frac{1}{2}$ -Scheiben mit dazwischenliegendem $\sim$ -Stück zusammengesetzt, im H-Teil ist ein feines Band zu erkennen. Als durchschnittliche Breite der Fibrillen haben BÄHR, Scheuermann u. Grecelius $900 \text{ \AA} \pm 10 \%$ gemessen. Sie vermuteten daher, daß der pathologische Prozess bei der progressiven Sklerodermie nicht an der Kollagenfibrille, sondern an der Kittsubstanz abläuft.

RUPEC u. BRAUN-FALCO (1964) konnte bei Sklerodermie auch keine Veränderungen an Querstreifungsmuster, Periodenlänge und Innenstruktur der Kollagenfibrillen feststellen. Die von ihnen beschriebene Antiparallelität des Querstreifungsmusters ist bei Sklerodermie zugunsten eines Richtungstyps verschoben. Deutliche Unterschiede zur normalen Haut zeigt das Verteilungsmuster der Fibrillendurchmesser. RUPEC u. BRAUN-FALCO fanden bei circumscripiter Sklerodermie neben einem Maximum der Fibrillendicke bei $800 - 850 \text{ \AA}$ ein weiteres bei $300 \text{ \AA}$. Bei progressiver Sklerodermie war die Streuung größer. Fibrillen unter $500 \text{ \AA}$ und über $800 \text{ \AA}$ Dicke waren selten. Das vermehrte Auftreten dünner Fibrillen wird als Ausdruck einer gesteigerten Fibrillenneubildung gesehen. Die unterschiedliche Verteilung der Häufigkeitsklassen der Fibrillendecken bei circumscripiter und progressiver Sklerodermie kann nach RUPEC u. BRAUN-FALCO bedeuten, daß die Fibrillogenese einmal mehr kontinuierlich, einmal mehr intermittierend erfolgen kann.

KORTING, HOLZMANN u. FORSSMANN (1965) konnten die charakteristische Häufigkeitsverteilung der Fibrillendicken bei progressiver und circumscripiter Sklerodermie nicht bestätigen. Sie fanden aber auch bei beiden Krankheitsbildern eine Zunahme der dünnen Fibrillen, was sie mit einer gesteigerten Neofibrillogenese erklärten.

Ein Krankheitsbild, das lange Zeit dem Lichen ruber bzw. der circumscripiten Sklerodermie zugeordnet wurde, ist der Lichen sclerosus et atrophicus.

FORSSMANN, HOLZMANN u. CABRE (1964) veröffentlichten erstmals genaue elektronenoptische Befunde dieser Krankheit, deren nosologische Eigenständigkeit heute mehr und mehr anerkannt wird (STEIGLEDER u. RAAB, 1961, zit. nach FORSSMANN e. a., 1964).

Histologisch ist dieses Krankheitsbild durch eine verbreiterte subepidermale Zone der Cutis charakterisiert. Im Stratum papillare finden sich stark verbreiterte Kollagenfasern, die zu großen Bündeln zusammengefaßt sind und in diesem Bereich fast alle Blutgefäße verdrängen.

Im Elektronenmikroskop zeigt sich keine Abweichung im Feinbau der Fibrillen. Die Querstreifung ist deutlich zu sehen, nur die Periodenlänge liegt unter 600 Å.

Die durchschnittliche Fibrillendicke ist nicht geringer als die der normalen Haut, allerdings gibt es größere örtliche Schwankungen. Das besondere Interesse der Autoren galt der Frage der gesteigerten Neofibrillogenese. Im Randbezirk der Krankheitsherde fiel der Reichtum dünner Kollagenfibrillen um die Fibroblasten auf. Intrazellulär zeigten sich feinste Filamente. In einer 1 μ breiten Zone um die Bindegewebezellen finden sich nur feine fadige Strukturen, die ersten Fibrillen in der Nähe der Zellen sind noch ohne Querstreifung. In der peripheren Zone dieses Gebietes nehmen sie aber die von den Kollagenfibrillen bekannte Querstreifung an. Der Reichtum an Fibroblasten am Rande der Krankheitsherde und die deutliche Vermehrung der im ganzen Plasma verteilten Ribosomen wird als Substrat einer das übliche Maß deutlich überschreitenden Neubildung von Kollagenfibrillen angesehen, was für die Pathogenese des Lichen sclerosus et atrophicus einige Schlüsse zuläßt.

Weitere Veränderungen finden sich auch an der dermoepidermalen Grenze unterhalb der Basalzellen. Diese Region ist frei von Fibrozyten und Fibroblasten, hier findet keine Kollagenneubildung statt. Diese Zellarmut steht im Gegensatz zu Befunden an normaler Haut; sie ist dadurch zu erklären, daß die Fibrozyten bei der Neubildung der Kollagenfibrillen auseinanderrücken und Kollagen diesen Raum einnimmt. Durch Veränderung werden so die Zellabstände immer größer. Die Kontraststärke und Deutlichkeit der Periodizität der Einzelfibrille ist geringer, der Durchmesser beträgt selten mehr als 500 Å. SELBY, 1955 (zit. nach RITZENFELD, 1964) beschrieb eine 350 Å dicke Basalmembran. Beim Lichen sclerosus et atrophicus ist diese Membran meist über 500 Å dick, was sich infolge schlechter Blutversorgung auf die Basalzellen auswirkt.

Diese Untersuchungen haben ergeben, daß im wesentlichen eine gesteigerte Neofibrillogenese für die Veränderungen beim Lichen sclerosus et atrophicus verantwortlich ist. Weitere Untersuchungen müssen vor allem klären, ob diese Neubildung pathologisch abläuft, oder ob es sich nur um eine gesteigerte Neogenese handelt, wie sie letztlich in gleicher oder zumindest ähnlicher Form auch den anderen nosologisch nahestehenden Erscheinungsarten des Formenkreises der Sklerosen und Atrophien zukommt.

VI. ZUSAMMENFASSUNG UND VERGLEICH DER LICHT- UND ELEKTRONEN- MIKROSKOPISCHEN BEFUNDE

Die letzten 20 Jahre intensiver elektronenmikroskopischer Untersuchungen des Bindegewebes der Haut brachten zahlreiche neue Ergebnisse. Erstmals konnten strukturelle Einzelheiten bis zu makromolekularen Größenordnungen direkt, also ohne Zuhilfenahme von Röntgendiffraktion oder anderer indirekter Methoden, beobachtet werden.

Hauptbestandteil des Coriums ist ein Geflecht verschiedener Bindegewebsfasern. Die Kollagenfasern sind am genauesten untersucht. Im Lichtmikroskop zeigt sich die Faser homogen; bei größtmöglicher Auflösung kann man erkennen, daß die 5 - 10 μ dicken Fasern aus kleineren 0,3 - 0,5 μ dicken Einheiten zusammengesetzt sind. Das Elektronenmikroskop zeigte, daß diese Einheiten immer noch Bündel erheblich dünnerer Fibrillen darstellen. In Schnittpräparaten menschlicher Cutis wurden meist 300 - 1000 Å dicke Einzelfibrillen gefunden. Eine weitere Aufteilung der Fibrillen in Subfibrillen von 100 Å und mehr bis zur Darstellung der sog. Primär- oder Prototfibrillen von 14 - 50 Å Dicke ist nur nach besonderer Präparation im Elektronenmikroskop zu beobachten. Wichtigstes Kennzeichen der Fibrillen ist ihre periodische Querstreifung. Mit feinsten Präparationsmethoden ist es heute möglich, bis zu 14 Querbänder pro Periodenlänge darzustellen.

Lichtmikroskopisch erscheinen die Reticulumfasern als gerade noch sichtbare Einzelfasern. Man sah sie als eigenständige Faserart an. Auch hier brachte das Elektronenmikroskop ganz neue Erkenntnisse. Die Reticulumfaser ist ebenso aus dünnsten Einzelfibrillen zusammengesetzt, die dieselbe Querstreifung wie die Kollagenfibrillen zeigen. Als Differenzierungsmöglichkeit fand man im Gegensatz zur streng periodischen Innenversilberung der Kollagenfibrillen eine aperiodische Außenversilberung. Da dieser Versilberungsmodus auch bei jungen, präkollagenen Fibrillen gefunden wurde, nimmt man heute eine nahe Verwandtschaft zwischen Kollagen und Reticulin an. Dafür spricht auch der elektronenmikroskopisch bestätigte Übergang der Reticulumfasern der subepidermalen Zone in Kollagenfasern des papillären Plexus.

Auch die dritte Faserart des Coriums, die elastische Faser, ist aus Fibrillen zusammengesetzt. Prototfibrillen von etwa 80 Å Dicke sind zopfartig verschlungen und zu Bündeln von 350 Å Dicke vereinigt. Mit Zunahme der dichten Kittsubstanz, die alle Fibrillen umgibt, wird der fibrilläre Feinbau im Elektronenmikroskop immer undeutlicher.

Auch der Reifungsprozess der Bindegewebsfasern der menschlichen Haut ist durch das Elektronenmikroskop weitgehend geklärt worden. Im frühen Foetalleben sind zunächst nur dünne, aperiodisch außenversilberte Fibrillen zu sehen, die später unter Dickenzunahme allmählich den Versilberungsmodus der reifen Kollagen-

fibrille zeigen. Dieser Befund spricht für die Verwandtschaft von Kollagen und Reticulin. Die Fibrillen der Altershaut sind dünner als die der normalen Erwachsenenhaut. Da gleichzeitig aber die Kittsubstanz zunimmt, bleibt die Faserbreite erhalten.

Die Kollagensynthese wurde erst in jüngster Zeit elektronenoptisch annähernd geklärt. Das gutausgebildete endoplasmatische Reticulum der Fibroblasten mit seinen zahlreichen Ribosomen wird als Produzent des Kollagenvorläufers, des Tropokollagenmoleküls, angesehen. Über den Anschleusungsmechanismus besteht aber noch keine Klarheit. Die Polymerisation von Tropokollagen zu Fibrillen, die allmählich Querstreifung zeigen, geht jedenfalls extrazellulär mit zunehmendem Abstand von der Zelle vor sich,

Die Struktur der Verbindung zwischen Epidermis und Corium wurde bis heute durch die Elektronenmikroskopie nicht ganz geklärt. Tatsache ist, daß eine etwa $300 \text{ \AA}$ dicke Membran in einem bestimmten Abstand von der Zellmembran der Basalzellen den Abschluß des Bindegewebes zur Epidermis hin bildet. Nur diese Membran wird heute als Basalmembran bezeichnet. Für die lichtmikroskopische Verbindungszone wird heute die Bezeichnung "Zementsubstanz" oder "Glashaut" vorgeschlagen. Eine Faserkontinuität zwischen Epidermis und Corium ist elektronenoptisch nicht zu sehen. Welche Strukturen den eigentlichen Zusammenhalt der beiden Hautschichten gewährleisten, konnte bisher durch elektronenmikroskopische Untersuchungen nicht geklärt werden.

Das wesentlichste Ergebnis der Erforschung der Mastzellen liegt darin, daß man heute weiß, daß nicht die $0,3 - 1,0 \mu$ großen Granula selbst, sondern etwa $100 \text{ \AA}$ große Cytoplasmabestandteile zwischen den großen Granula das metachromatische Heparinmaterial enthalten.

Trotz vieler noch offener Fragen hat die Elektronenmikroskopie die Kenntnisse über strukturelle Einzelheiten enorm erweitert. Durch Vergleiche mit den Befunden an der normalen Haut können jetzt auch bisher unbekannte pathologische Veränderungen aufgedeckt werden. In vielen Fällen ist das bereits geschehen. So konnte bei einigen Erkrankungen des Formenkreises der Sklerosen und Atrophien, die hauptsächlich das bindegewebige Corium betreffen, eine gesteigerte Neofibrillogenese mit Bildung dünner, anfangs aperiodisch außenversilberter Fibrillen beobachtet werden. Weitere elektronenmikroskopische Untersuchungen werden sicher dazu beitragen, die Pathogenese und Ätiologie dieser Erkrankungen noch gründlicher zu erforschen.

Nachwort

Zum Abschluß sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. C. G. SCHIRREN für die Erlaubnis der Durchführung dieser Arbeit in seiner Klinik zu danken.

Mein besonderer, aufrichtiger Dank gebührt Herrn Professor Dr. Th. Nasemann für die Überlassung des Themas, ferner für die freundliche Förderung sowie die sehr schnelle Durchsicht dieser Arbeit.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

- | | |
|--|--|
| ALLEN, A. C. 1954 | zit. nach OCHOA, SMITH, SWERDLOW, 1957 |
| BAER, R. S. | Long X-ray diffraction spacings of collagen.
Journ. Amer. Chem. Soc. 64, 727 (1942) |
| BAHR, G. F. | Ergebnisse elektronenmikroskopischer Untersuchungen des kollagenen und elastischen Gewebes.
Arch. Derm. u. Syph. 193, 518 (1951a) |
| BAHR, G. F. | Über die Feinstruktur elastischer Fasern.
Zeitschr. Anat. u. Entw. 116, 134 (1951b) |
| BAHR, G. F. 1952 | zit. nach NEMETSCHEK, 1960a |
| BAHR, G. F. u.
ENGSTRÖM, A. | Über die Feinstruktur elastischen Gewebes.
Anat. Anz. Erg. H. 14, 197 (1954/55) |
| BAHR, G. F., SCHEUERMANN, H.
u. GRECELIUS, G. | Elektronenmikroskopische Untersuchungen bei progressiver Sklerodermie und Lupus erythematodes acutus.
Hautarzt 2, 513 (1951) |
| BAIRATTI, MASSARI
u. MARISCO 1952 | zit. nach LINDNER, 1954 |
| BARGMANN, W. | Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Thieme Verlag, Stuttgart 1964
S. 102 - 104 |
| BLASCHKO, A. 1887 | zit. nach HORSTMANN, 1957 |
| BOEDKER, H. u. DOTY, P.
1955 | zit. nach NEMETSCHEK, 1960a |
| BORASKY, R. u. ROGERS, J. S. 1952 | zit. nach NEMETSCHEK, 1960a |
| BRAUN-FALCO, O. | Histochemische und morphologische Studien an normaler und pathologisch veränderter Haut.
Arch. Derm. u. Syph. 198, 111 (1954) |

- BRAUN-FALCO, O. Histochemie des Bindegewebes.
Arch. klin. u. exp. Derm.
206, 319 (1957)
- BRAUN-FALCO, O. u.
RUPEC, M. Some observations on dermal collagen
fibrils in ultrathin sections.
Journ. of Invest. Derm.
42, 15 (1964)
- BRODY, I. 1960 zit. nach RITZENFELD, 1964
- CHAPMAN, J. A. 1961 zit. nach ROHR u. WENDT, 1965
- CHARLES, A. Electron microscopic observations of the
arrector pili muscle of the human scalp.
Journ. of Invest. Derm. 35, 27 (1960)
- CHARLES, A. Human elastic tissue.
Brit. Journ. of Derm. 73, 57 (1961)
- COOPER, J. H. The basement membrane - elastica
system of the dermo-epidermal junction.
Nature 178, 643 (1956)
- COOPER, J. H. Microanatomical and histochemical obser-
vations on the dermal - epidermal
junction.
Arch. of Derm. 77, 18 (1958)
- DETTMER, N. 1952 zit. nach SCHWARZ u. DETTMER, 1953
- DETTMER, N., NECKEL, J. u.
RUSKA, H. Elektronenmikroskopische Befunde der ver-
silberten Kollagenfibrillen.
Zeitschr. f. wiss. Mikroskopie 60, 290
(1951)
- DICK, J. C. 1951 zit. nach HORSTMANN, 1961
- DUHRING, L. A. zit. nach OCHOA, SMITH u. SWERDLOW,
1957
- FAWCET, D. W. 1959 zit. nach ROHR u. WENDT, 1965
- FISCHEL, A. 1929 zit. nach HORSTMANN, 1957
- FITTON-JACKSON, S. 1953 zit. nach ROHR u. WENDT. 1965

- FORSSMANN, W.G. , HOLZMANN, H. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Haut bei Lichen sclerosus et atrophicane.
Arch.klin. u. exp. Derm.
220, 584 (1964)
- FRANCHI u. DeROBERTIS, 1951 zit. nach GROSS, 1951
- FRIEBOES, W. 1920 zit. nach OCHOA, SMITH u. SWERDLOW 1957
- GANSLER, H. Phasenkontrast- und elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Innervation der glatten Muskulatur.
Acta Neuroveget. 22, 192 (1960)
- GANSLER, H. u. zit. nach GIESEKING, 1962
NEMETSCHKEK, Th. 1962
- GERSH u. CATCHPOLE, 1949 zit. nach BRAUN-FALCO, 1957
- GESSLER u. Mitarb. zit. nach GRAY, BLANK u. RAKE, 1952
- GIESEKING, R. Elektronenmikroskopische Beobachtungen zur Anordnung der kollagenen Elementarfibrillen in der Sehnenfaser.
Zeitschr. f. Zellf. 58, 160 (1962)
- GRAY, M. BLANK, H. a. Electron microscopy of normal
RAKE, G. human skin.
Journ. of Invest. Derm.
19, 449 (1952)
- GREB, W. 1950 zit. nach HORSTMANN, 1957
- GROSS, J. 1949 zit. nach GROSS, 1951
- GROSS, J. 1950 zit. nach LINDNER, 1954
- GROSS, J. Fiber formation in trypsinogen solutions. An electron optical study.
Proc. of the Soc. f. Exp. Biol. a. Med.
78, 241 (1951)
- GROSS, J. , HIGHBERGER, J.H. zit. nach ROHR u. WENDT, 1965
SCHMITT, F.O. 1954 u. GIESEKING, 1962

- GROSS, J. u. SCHMITT, F.O. Human skin collagen studied with electron microscope.
Journ. of Exp. Medic. 88, 555 (1948)
- HALL, C.E. u. DOTY, P. 1958 zit. nach TROMAS, HORNE, GRESHAM
a. BAILEY, 1963
- HALL, C.E., JAKUS, M.A. Electron microscopic observations
a. SCHMITT, F.O. of collagen.
Journ. of the Amer. Chem. Soc.
64, 1234 (1942)
- HALL, C.E., REED, R. Structure of elastic tissue.
a. TUNBRIDGE, R.E. Nature, 170, 264 (1952)
- HARKNES, R.D. 1961 zit. nach BRAUN-FALCO u. RUPEC, 1964
- HAUG, H. Leitfaden der mikroskopischen
Technik.
Thieme Verlag, Stuttgart, 1959
- HEDBOM, A. a. SNELLMAN, O. Isolation and analysis of the large cytoplasmic
granuls of mast cells.
Exp. Cell Res. 9, 148 (1955)
- HELLSTRÖM, B. Numerial distribution of mast cells in the
a. HOLMGREN, H.J. human skin and heart
Acta anatomica 10, 18 (1950)
- v. HERRATH, H. u. Elektronenmikroskopische Untersuchungen
DETTMER, N. an Gitterfasern.
Zeitschr. f. wiss. Mikr.
60, 282 (1951)
- HERXHEIMER, K. Über die epidermale Basalmembran.
Dermat. Zeitschr. 23, 129 (1916)
- HESSE, 1876 zit. nach HORSTMANN, 1961
- HODGE, A.J. HIGHBERGER, J.H. zit. nach ROHR u. WENDT, 1965
GOTTFRIED, G.I. a. SCHMITT, F.O.
- HOEPKE, H. in Handbuch der mikroskopischen Anatomie
des Menschen.
Hrsg. W. v. Möllendorff
Bd. 3/I, 1927

HOFMANN, U. 1963

zit. nach NEMETSCHEK, 1965

HOLMGREN, H.J. u.

zit. nach SYLVEN, 1951

WILANDER, O. 1937

HOMMA, 1922

zit. nach HOEPKE, 1927

HORSTMANN, E.

Zur Morphologie der gesunden und kranken Haut.

Arch. f. Derm. u. Syph. 194, 164 (1952)

HORSTMANN, E.

in Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen.

Hrsg. W. Bargmann

Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg.

Erg. zu Bd. III/I, 1957

HORSTMANN, E.

in Dermatologie und Venerologie.

Hrsg. H.A. GOTTRON u. W. SCHÖNFELD

Thieme Verlag, Stuttgart, 1961
Bd. I/1

JORPERS, P. 1946

zit. nach Sylven, 1951

JULEN, SNELLMAN, O.

zit. nach Sylven, 1951

a. SYLVEN, B. 1950

KARRER, H.E. 1958

zit. nach GIESEKING, 1962

KLEINE, E.

zit. nach OCHOA, SMITH a. SWERDLOW
1957

KOBAYASI, T. 1961

zit. nach RITZENFELD, 1964

KORTING, G.W., HOLZMANN u.

Zur Frage der Häufigkeitsverteilung der Kollagenfibrillendicken bei einigen Bindegewebskrankheiten.

FORSSMANN, W.G.

Arch. f. klin. und exp. Derm.
223, 105 (1965)

KÜHN, K. 1963

zit. nach NEMETSCHEK, 1965

KUHNKE, E.

Destruktionsformen der Kollagenfibrille.
Ärztl. Forschung 12, I/471 (1958)

- LADEN, E.L., LINDEN, J.
a. ERICKSON, J.O. Study of normal skin with the electron microscope.
Arch. of Derm. a. Syph.
71, 219 (1955)
- LAITINEN, A.E. Über die Struktur elastischer Fasern und ihre Beziehung zu den Kollagenfibrillen.
Zeitschr. f. Anat. u. Entw.
121, 388 (1959)
- LANSING, A.J., ROSENTHAL, T.B., The structure and chemical characterisation of elastic fibers as revealed by elastase and by electron microscopy.
ALEX, H. u. DEMPSEY, E.W. Anat. Rec. 114, 555 (1952)
- LELLI, G. u. MAROTTA, U. 1950 zit. nach NEMETSCHKE, 1960
- LEVER, 1961 zit. nach RITZENFELD, 1964
- LEVER, 1963 zit. nach RITZENFELD, 1964
- LINDEN, J.H., LADEN, E. Electron microscopic study of normal skin collagen and elastic fibers.
ERICKSON, J. u. ARMEN, D. Journ. of Invest. Derm. 24, 83 (1955)
- LINDNER, E. Zur Struktur der Fasern und Fibrillen des Plasmacytoms.
Ärztl. Forschung 8, 487 (1954)
- LINKE, K.W. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Differenzierung der Interzellularsubstanz der menschlichen Lederhaut.
Zeitschr. f. Zellf. 42, 331 (1955)
- LITTLE, K. u. KRAMER, H. Nature of reticulin.
Nature 170, 499 (1952)
- MALL, 1891 zit. nach WAY, 1947
- MONTAGNA, W. 1963 zit. nach RITZENFELD, 1964
- MÜHLETHALER, K. Die Dehydratisierung.
in Vierter Int. Kongress f. Elektronenmikroskopie.
Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg
Bd. II, 32 (1960)

- NASEMANN, Th. Die Anwendung der Elektronen-
mikroskopie in der Dermatologie.
Der Hautarzt 3, 483 (1952)
- NEMETSCHEK, Th. Längsaufteilung kollagener Fibrillen
in Elementarfibrillen.
in Vierter Int. Kongress f. Elektro-
nenmikroskopie.
Springer Verlag, Berlin, Göttingen,
Heidelberg
Bd. II, 340 (1960a)
- NEMETSCHEK, Th. Elektronenmikroskopische Strukturen
der Haut. Interzellulärsubstanzen
des Bindegewebes.
Arch. f. klin. u. exp. Derm.
211, 35 (1960b)
- NEMETSCHEK, Th. Die Ultrastruktur und das Quellungs-
verhalten von Kollagen.
Anat. Anz. Erg. H. 115, 109 (1965)
- NEUMAN, BORYSKO u. SWERDLOW zit. nach GRAY, BLANK u. RAKE, 1952
- NEUMAN u. LOGAN, 1950 zit. nach SCHWARZ, 1964a
- NUTTING, B.C. u. BORASKY, R. zit. nach GROSS u. SCHMITT, 1948
1948
- OCHOA, P.S., SMITH, O.D. u. The dermal - epidermal junction.
SWERDLOW, M. Arch. of Derm. 75, 70 (1957)
- ODLAND, G.F. The morphology of the attachment
between the dermis and the epidermis.
Anat. Rec. 108, 399 (1950)
- OPPEL, 1891 zit. nach WAY, 1947
- PAHLKE, 1954 zit. nach LINKE, 1955
- PALADE, G.E. 1955 zit. nach ROHR u. WENDT, 1965
- PALAY, 1958 zit. nach ROHR u. WENDT, 1965
- PEASE, D.C. 1951 zit. nach PEASE, 1952
- PEASE, D.C. Electron microscopy of human skin.
Amer. Journ. of Anat. 89, 496 (1952)

- PEASE, D.C. The basement membrane: Substrate of histological order and complexity. in Vierter Int. Kongress f. Elektronenmikroskopie. Springer Verlag, Berlin, Göttingen, Heidelberg Bd. II, 139 (1960)
- PEASE, D.C. u. BAKER, F. 1948 zit. nach PEASE, 1952
- PORTER, K.R. 1954 zit. nach ROHR u. WENDT, 1965
- RAMACHANDRAN, 1956 zit. nach NEMETSCHEK, 1965
- RANDALL, 1952 zit. nach NEMETSCHEK, 1960a
- REVEL, I. P. u. HAY, E.D. 1963 zit. nach BARGMANN, 1964
- RHODIN, J. u. DAHLMAN, T. Electron microscopy of collagen and elastin in lamina propria of the tracheal mucosa of rat. Exp. Cell Res. 9, 371 (1955)
- RICH u. CRICK, 1955; 1961 zit. nach NEMETSCHEK, 1965
- RITZENFELD, P. Über die Dermis - Epidermis Verbindung Arch. f. klin. exp. Derm. 215, 369 (1962)
- RITZENFELD, P. 1962; 1963 zit. nach RITZENFELD, 1964
- RITZENFELD, P. Über die Basalmembran. Arch. f. klin. exp. Derm. 220, 261 (1962)
- ROBERTSON, 1957; 1958 zit. nach PEASE, 1960
- ROHR, H. P. u. WENDT, H. Elektronenmikroskopisch - autoradiographische Untersuchungen zur Kollagensynthese der Fibroblasten in heilenden Wunden. Arch. f. klin. exp. Derm. 223, 605 (1965)
- RUPEC, M. u. BRAUN-FALCO, O. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über das Verhalten der Kollagenfibrillen der Haut bei Sklerodermie. Arch. f. klin. exp. Derm. 218, 543 (1964)

- | | |
|---|--|
| SAXL u. HALL, C.E. | zit. nach CHARLES, 1961 |
| SCATCHARD, G., ONCLEY, J.L.,
WILLIAMS, O.W. u. BROWN, A.
1944 | zit. nach NEMETSCHKE, 1960a |
| SCHAFFER, J. 1922 | zit. nach HOEPKE, 1927 |
| SCHMITT, F.O. 1945 | zit. nach GROSS u. SCHMITT, 1948 |
| SCHMITT, F.O. u. GROSS, J. | zit. nach GROSS u. SCHMITT, 1948 |
| SCHMITT, F.O., HALL, C.E.
u. JAKUS, M. A. 1945 | zit. nach GROSS u. SCHMITT, 1948 |
| SCHMITT, F.O. u. HODGE, A.J.
1960 | zit. nach GIESEKING, 1962 |
| SCHWARZ, W. 1953 | zit. nach LINKE, 1955 |
| SCHWARZ, W. | Elektronenoptische Untersuchungen
über die Bildung elastischer Fasern
in der Gewebekultur.
Zeitschr. f. Zellf. 63, 636 (1964a) |
| SCHWARZ, W. | Elektronenmikroskopische Untersuchungen
an der Wharton'schen Sulze menschlicher
Embryonen.
Anat. Anz. Erg. H. Z113, 102 (1964b) |
| SCHWARZ, W. u. DETTMER, N. | Elektronenmikroskopische Untersuchungen
des elastischen Gewebes in der Media der
Aorta.
Virchows Arch. f. Path. Anat. u. Phys.
323, 243 (1953) |
| SELBY, C.C. 1955 | zit. nach RITZENFELD, 1964 |
| SIEKEWITZ, P. u.
PALADE, G.E. 1961 | zit. nach ROHR u. WENDT, 1965 |
| SJÖSTRAND, F.S. u.
HANZON, V. 1954 | zit. nach ROHR u. WENDT, 1965 |
| STEIGLEDER, G.K. u.
RAAB, W.P. 1961 | zit. nach FORSSMANN, HOLZMANN u.
CABRE, 1964 |
| STEINER, K. 1928 | zit. nach HORSTMANN, 1957 |

- STOUGHTON, R. u. WELLS, G. A histochemical study on polysaccharides in normal and diseased skin. Journ. of Invest. Der. 14, 37 (1950)
- SYLVEN, B. The cytoplasm of living tissue mast cells in visual phase-contrast. Exp. Cell Res. 1, 492 (1950)
- SYLVEN, B. On the cytoplasmatic constituents of normal tissue mast cells. Exp. Cell Res. 2, 252 (1951)
- SZODORAY, 1931 zit. nach OCHOA, SMITH, SWERDLOW 1957
- TELLER, H. Elektronenmikroskopische Untersuchungen des Bindegewebes bei Hautatrophie. Arch. f. klin. exp. Derm. 206, 730 (1957)
- TOMLIN, S.G. Reticulin and collagen. Nature 171, 302 (1953)
- TROMAS, W.I., HORNE, R.W. Electron microscope studies on the structure of collagen fibers by negative staining. GRESHAM, G.A. u. BAILEY, A.J. Zeitschr. f. Zellf. 58, 798 (1963)
- TUNBRIDGE, R.E., TATTERSALL, HALL, C.E., ASTBURY u. zit. nach LINDEN, LADEN, ERICKSON u. ARMEN, 1955
- REED, R. 1952
- UNNA, P. 1883 zit. nach HORSTMANN, 1961
- WASSERMANN, F. Electron microscopic study of the sub-microscopic network of fibrils as a component of connective tissue. Anat. Rec. 111, 145 (1951)
- WASSERMANN, F. 1956 zit. nach NEMETSCHEK, 1960a und zit. nach ROHR u. WENDT, 1965
- WAY, S.C. Reticulum or lattice fibers. Arch. of Derm. a. Syph. 55, 478 (1947)
- WINKELMANN, R.K. The dermal - epidermal junction. Arch. of Derm. 72, 570 (1955)

WOHLFARTH-BOTTERMANN, K.E. zit. nach GIESEKING, 1962
u. KUHNKE, 1957

WOLPERS, C. Kollagenquerstreifung und Grund-
substanz.
Klin. Wochenschr. 22, 624 (1943)

WOLPERS, C. Die Querstreifung der kollagenen Bindege-
websfibrille.
Virchows Arch. f. Path. Anat. u. Phys.
312, 292 (1944a)

WOLPERS, C. Zur elektronenmikroskopischen Darstellung
elastischer Gewebelemente.
Klin. Wschr. 23, 169 (1944b)

WOLPERS, C. Das Sarkolemm.
Klin. Wschr. 26, 724 (1948)

WOLPERS, C. Der Strukturwandel der Kollagenquer-
streifung.
Klin. Wschr. 28, 317 (1950)

ZELICKSON, A. u. zit. nach RITZENFELD, 1964
HARTMANN, F. 1963

LEBENS LAUF

Als Sohn des Facharztes für Chirurgie, Dr. Karl Duswald und seiner Ehefrau Ilsabet-Maria, geb. Weber, wurde ich, Karl Heimo D u s w a l d , am 6. März 1940 in München als viertes Kind geboren.

Nach der Volksschule in den Jahren 1946 bis 1950 in Landshut in Niederbayern besuchte ich ab 1950 das Humanistische Gymnasium in Landshut, wo ich im Juli 1959 die Reifeprüfung ablegte.

Mit dem Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1959/60 an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München. Im Herbst 1960 legte ich dort das Vorphysikum und im Frühjahr 1962 das Physikum ab. Die sechs klinischen Semester studierte ich ebenfalls in München. Am 22. Juni 1965 bestand ich dort das medizinische Staatsexamen mit dem Urteil "sehr gut".

Im Oktober 1965 begann ich meine Medizinalassistentenausbildung, die ich jetzt zur Fertigstellung meiner im Jahre 1964 begonnenen Dissertationsarbeit unterbrochen habe.



